

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNEE 1970

THÈSE

n° :

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

PAR

FERLICOT Marie-Thérèse

née ROUGES

le 26 septembre 1941 à CRETEIL (Val-de-Marne)

Présentée et soutenue publiquement le 21 Avril 1970

**ETUDE CLINIQUE D'UN ANALGESIQUE NOUVEAU
LE FENTANYL**

Président : Mr. le Professeur G. VOURC'H

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNEE 1970

THÈSE

n° :

**POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE**

DIPLOME D'ETAT

PAR

**FERLICOT Marie-Thérèse
née ROUGES**

le 26 septembre 1941 à CRETEIL (Val-de-Marne)

Présentée et soutenue publiquement le 21 Avril 1970

**ETUDE CLINIQUE D'UN ANALGESIQUE NOUVEAU
LE FENTANYL**

Président : Mr. le Professeur G. VOURC'H



A toute ma famille,

en témoignage de ma reconnaissance et
de mon affection.

A tous mes amis.

A notre Président de Thèse,

Monsieur le Docteur Guy VOURC'H
Professeur agrégé à la Faculté de Médecine de PARIS
Chaire d'Anesthésiologie.
Chef du service d'Anesthésie
Hôpital Foch - Suresnes

Il nous a donné le sujet de cette Thèse
et nous a fait le très grand honneur d'accepter
de la présider.

Il nous a accueillie dans son service et
nous a fait profiter de la grande valeur de son
enseignement.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression
de notre respectueuse gratitude.

Au Docteur Claude GUILMET
Médecin des Hôpitaux
Chef du Département d'Anesthésiologie
de l'Hôpital Saint Antoine
Maître de conférences
Agrége à la Faculté de Médecine de PARIS.

Il a guidé nos premiers pas en
anesthésiologie.

Par son exemple, il a su développer
en nous cette vocation.

Qu'il nous permette de l'assurer de
notre profond attachement et de notre
gratitude.

Au Docteur Pierre DELIGNE

Maitre de conférence Agrégé d'Anesthésie

et de Réanimation de la Faculté de médecine de

PARIS.

Que nous tenons à remercier tout
particulièrement pour l'enseignement qu'il
nous a donné à l'Hôpital Saint Antoine
ainsi que pour ses précieux conseils.

Qu'il veuille trouver ici le témoignage
de notre respectueuse gratitude.

INTRODUCTION

PHARMACOLOGIE

- 1 - Introduction
- 2 - Structure du produit
- 3 - Propriétés physiques
- 4 - Actions pharmacologiques
- 5 - Toxicité
- 6 - Métabolismes
- 7 - Synergie - Antagonisme
- 8 - Accoutumance - Toxicomanie
- 9 - Discussion sur le plan pharmacologique

ESSAIS CLINIQUES

- 1 - Fentanyl employé seul
- 2 - Emploi du Fentanyl dans l'anesthésie séquentielle
- 3 - Emploi du Fentanyl en neuroleptanalgie
- 4 - Fentanyl et neuroleptanesthésie
- 5 - Neuroleptanesthésie de courte durée
- 6 - Fentanyl au cours d'une anesthésie classique
- 7 - Association Fentanyl et anesthésie locale
- 8 - Fentanyl et analgésie en obstétrique
- 9 - Conclusion

ESSAIS PERSONNELS

- 1 - Méthode d'étude
- 2 - Technique anesthésique
- 3 - Résultats
- 4 - Conclusion

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

Le mot "anesthésie" dérive du mot grec "anaesthesia" qui signifie : absence de la faculté de sentir.

Pendant longtemps, l'anesthésie fut obtenue à l'aide d'un agent volatil unique et puissant.

L'apparition des premiers barbituriques, substances sans action analgésique et myorésolutive mit en évidence les différents éléments composant une anesthésie générale bien équilibrée à savoir :

- la perte de conscience,
- la diminution du tonus musculaire,
- l'analgésie et la suppression des réactions neuro-végétatives.

Au cours des actes opératoires douloureux ces dernières substances ne suffisaient pas. C'est dans le but d'augmenter la composante analgésique que la morphine fut la première utilisée.

Bien que l'administration de morphine permette de diminuer les doses de barbituriques et d'atténuer les réactions neuro-végétatives au cours de l'acte opératoire son emploi est resté très limité en raison de ses effets secondaires, de sa très longue durée d'action entraînant des dépressions respiratoires importantes et de longue durée. Si la dépression respiratoire est corrigée, des doses importantes de morphine peuvent être utilisées. Lowenstein E. et Laver M.B. utilisèrent la morphine à hautes doses de 0,5 à 3 mg. par kg. chez des cardiaques devant subir des interventions à coeur ouvert.

Pendant 60 minutes avant l'intervention, les malades étaient sous morphine seule et respiraient "au commandement verbal" l'air ambiant. Tous les dosages des gaz du sang, les mesures de l'index cardiaque, de la pression veineuse centrale, sont restés normaux. Quand on peut assurer une bonne ventilation, les hautes doses de morphine ne sont pas contre-indiquées.

Pendant ce temps certains cherchaient une suppléance ventilatoire pour utiliser couramment les myorésolutifs. La dépression respiratoire des analgésiques pouvait donc être combattue.

La péthidine fit son apparition et pendant longtemps fut l'analgésique le plus utilisé par voie intra-veineuse en per-opératoire. Mais la péthidine possède un niveau d'analgésie maximale très bas ; en effet, au-dessus de certaines doses les actions secondaires augmentent considérablement alors que l'analgésie obtenue jusque-là, relativement peu importante, ne peut plus augmenter. L'emploi de la péthidine se trouve donc limité et les principaux reproches qui lui sont faits sont avant tout : la dépression respiratoire potentialisée par les anesthésiques généraux, l'effet émétisant, les accidents cardio-vasculaires et allergiques.

Puis les travaux de Janssen et collaborateurs aboutissaient à la synthèse de plusieurs analgésiques centraux d'une puissance suffisante pour permettre d'envisager la diminution importante, voire la suppression des anesthésiques généraux. Ainsi, progressivement, la place qu'occupe l'analgésie au cours de l'anesthésie générale, devient prépondérante.

Actuellement nous disposons de trois analgésiques synthétisés par P. Janssen. Ce sont par ordre chronologique :

- la dextromoramide,
- la phénopéridine,
- le Fentanyl.

La dextromoramide 2 à 4 fois plus puissante que la morphine se caractérise par sa rapidité d'action et la courte durée de son analgésie. Mais ses effets secondaires ne sont pas négligeables, sa durée d'action est encore considérée comme trop longue et sa puissance d'action ne supprime pas totalement les réactions neuro-végétatives induites par les stimuli douloureux.

La phénopéridine plus puissante que la dextromoramide, 10 à 50 fois plus puissante que la morphine se caractérise, aux doses thérapeutiques, par ses effets cardio-vasculaires très faibles, l'apparition et la durée de l'analgésie plus courte qu'avec les analgésiques précédents. Mais la phénopéridine possède aussi des effets secondaires : une dépression respiratoire importante, d'apparition brutale, des nausées, des vomissements parfois et une hypertonie musculaire, sa durée d'action est encore trop longue.

Un produit intéressant est venu s'ajouter à la longue liste de ces analgésiques centraux morphinomimétiques, il s'agit du Fentanyl,

synthétisé par Janssen en 1961. 350 fois plus puissant que la péthidine, 100 fois plus puissant que la morphine, l'apparition et la durée de son action sont les plus courtes connues jusqu'à maintenant, tout ceci le rapproche plus du profil théorique de l'analgésique central idéal, utilisable au cours d'intervention.

- P H A R M A C O L O G I E - -----

P L A N

- 1 - Introduction
- 2 - Structure du produit
- 3 - Propriétés physiques
- 4 - Actions pharmacologiques - Expérimentation animale
 - A Méthodes employées
 - a) Méthodes thermiques
 - b) Méthodes mécaniques
 - B Résultats
 - a) Activités analgésiques
 - b) Effets sur le comportement
 - c) Effets respiratoires centraux
 - d) Action respiratoire périphérique
 - e) Action cardio-vasculaire
 - f) Action sur le système nerveux central
 - g) Action sur le système nerveux autonome
 - h) Action sur les voies digestives et biliaires
 - i) Effets sur l'appareil urinaire - les sécrétions
l'oeil et l'utérus
 - j) Effets musculaires
- 5 - Toxicité
- 6 - Métabolisme
 - A - Résorption
 - B - Diffusion
 - C - Biotransformation - Elimination
 - D - Posologie - Présentation - Voie d'administration
- 7 - Synergie - Antagonisme - Influences pharmacologiques diverses
 - A - Antagonistes
 - a) Nalorphine
 - b) Lévallorphan
 - c) Naloxone
 - d) Pentazocine

B - Synergie - Influences pharmacologiques diverses

- a) Hypnotiques
- b) Anesthésiques gazeux et volatils
- c) Anesthésiques locaux
- d) Neuroleptiques
- e) Myorésolutifs
- f) I.M.A.O.
- g) Adrénaline

8 - Accoutumance - Toxicomanie

9 - Discussion sur le plan pharmacologique

PHARMACOLOGIE

1.- INTRODUCTION.

Le citrate de Fentanyl ou citrate di acide de N (1 - Phénétiryl 4 pipéridinyl) propionarilide a été synthétisé par Janssen et collaborateurs en 1961.

2.- STRUCTURE DU PRODUIT.

Au départ de la morphine, de structure pentacyclique dans laquelle on retrouve simultanément les structures phénanthrénique et isoquinoléinique, plusieurs familles de dérivés à quatre, trois et deux noyaux ont été réalisées.

Du point de vue des relations entre la structure et l'activité analgésique, les caractéristiques communes à tous ces dérivés ont été étudiées et résumées par MAY (en 1960).

Tous ces corps possèdent :

- un atome d'azote tertiaire,
- un atome de carbone central,
- un groupement phényl attaché à l'atome de carbone central,
- une distance idéale de 2 atomes de carbone entre l'atome d'azote tertiaire et l'atome de carbone central.

Janssen (1968) a précisé quelques points :

- en soulignant la présence d'au moins 1 méthylène sur l'atome d'azote,
- en montrant que le carbone central pouvait être remplacé par un atome d'azote,
- et qu'il faut la présence d'au moins un atome d'hydrogène sur la chaîne latérale alpha de l'azote.

Parmi les composés de structure à 2 noyaux, les phényl 4 pipéridines constituent le premier groupe découvert d'analgésiques

morphinomimétiques de synthèse. Le prototype le plus ancien est la péthidine ou mépéridine.

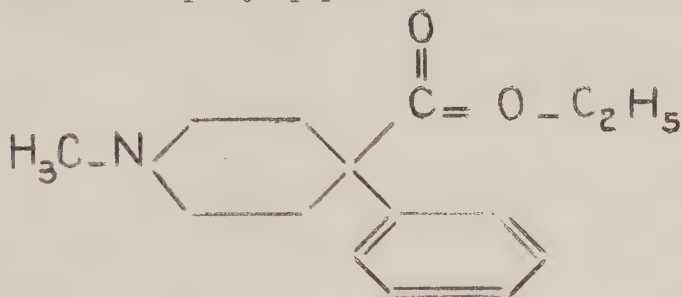
Il existe d'autres pipéridines, les dérivés de l'anilino- 4-pipéridine et composés voisins. Le Fentanyl est le chef de file de ce groupe.

Dans le Fentanyl :

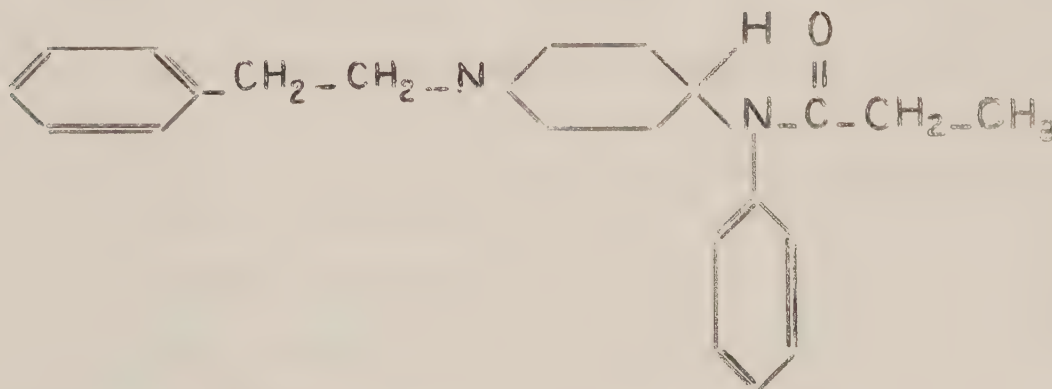
- le radical aniline est placé en position 4 sur le noyau pipéridinique,
- et l'atome de carbone quaternaire est remplacé par une liaison carbone-azote.

Formules chimiques :

Famille des phényl pipéridines : Péthidine



Famille des anilino-4-pipéridines : Fentanyl.



3.- PROPRIETES PHYSIQUES.

Le citrate de Fentanyl est :

- une poudre blanche, cristalline,
- soluble dans l'eau à 2,5 %,
- soluble dans l'alcool méthylique,
- son poids moléculaire est de 528,59,

- son point de fusion est de 149° - 151° C.

4.- ACTIONS PHARMACOLOGIQUES. Expérimentation animale.

A.- Méthodes employées. Nous n'étudierons que les méthodes employées pour mettre en évidence l'effet principal du Fentanyl : l'analgésie.

a) Méthodes thermiques.

Plaque chauffante - utilisée chez le rat et la souris, cette méthode a été décrite primitivement pour la souris par Woolfe et Mac Donald (1944). Elle consiste à provoquer un stimulus thermique chez l'animal en le déposant sur une plaque métallique chauffée à une certaine température. Les réactions objectivées par l'animal étant successivement : l'agitation, le léchage des pattes antérieures, le redressement sur les pattes postérieures et le saut en dehors. On note le temps d'apparition de l'une ou l'autre de ces réactions. De nombreux auteurs ont décrit des variantes très proches de la méthode originale.

Le chauffage de la queue de la souris ou du rat a été également mis à profit comme stimulus douloureux par de nombreux auteurs. Certains appliquent une résistance chauffante sur la queue de l'animal, élèvent progressivement la température et notent le seuil thermique nécessaire à la réponse (retrait de la queue).

Janssen, Neimeggers et Dony (1963) modifient la méthode, ils plongent la queue du rat ou de la souris dans l'eau chauffée à 55° C. Ils notent le délai de réponse (retrait de la queue). Les substances morphiniques prolongent le temps de réaction.

b) Méthodes mécaniques.

Méthode de Haffner (1929). (Fixation d'un clamp à la base de la queue de la souris qui cherche à s'en défaire - réponse en tout ou rien).

J.F. Gardocki et J. Yelnosky (1962) étudièrent l'effet du Fentanyl et de la morphine sur la réaction de la souris à un stimulus nocif, par une variante de la méthode d'Haffner.

La modification consiste à noter la présence ou l'absence de cris en plus de la présence ou de l'absence de morsure de la

pince. Cette technique permet la différenciation de l'effet analgésique morphinique (suppression des cris et de la morsure) de l'effet dépresseur général des tranquillisants majeurs (suppression inconstante de la morsure seulement).

On détermine le pourcentage de suppression des cris et des morsures : 4, 10, 15, 30, 45 et 60 minutes après l'administration d'une dose fixe de la substance expérimentée. Les substances étudiées sont injectées par voie sous-cutanée à des souris mâles d'une souche swiss webster pesant 17 à 21 grammes.

B.- Résultats.

Nous prendrons pour référence les travaux de J.F. Gardocki et J. Yelnosky effectués en 1962 dans le service des recherches des Laboratoires Mc Neil à Fort Washington.

a) Activités analgésiques.

Début - durée - puissance.

Quelles que soient la méthode utilisée et l'espèce animale, le Fentanyl est une substance typiquement morphinomimétique extrêmement puissante (350 ± 100 fois plus que la péthidine). Le début de son action est immédiat et la durée de cette action est très brève.

Ainsi que l'on peut le voir dans le tableau suivant, on observe l'effet analgésique 4 minutes après l'administration de 0,1 mg. par kg. de Fentanyl en sous-cutané.

L'activité était maximale 10 à 15 minutes après l'injection de la substance.

L'effet analgésique ne pouvait plus être mis en évidence 30 minutes après l'injection.

Tableau : Début et durée de l'activité analgésique du Fentanyl et de la morphine chez la souris mâle swiss-webster.

Substances	Dose s.c. mg/kg.	% de suppression de la morsure et des cris					
		Temps en minutes					
		4	10	15	30	45	60
Fentanyl	0.1	30	50	50	10	—	—
Morphine	20	—	—	40	50	80	30

Chez le chien (Janssen et collaborateurs - 1962). La dose de 0,1 mg par kg. en intra-veineux produit immédiatement en 2 minutes un état d'analgésie chirurgicale qui persiste 30 à 60 minutes.

Chez la souris et le rat dans le tableau chauffant et de l'immersion de la queue dans l'eau chaude, le Fentanyl en sous-cutané agit en 1 minute, son maximum d'action est à 4 minutes et la durée de l'analgésie est de 17 minutes.

Puissance. Le Fentanyl est 100 fois plus puissant que la morphine et 350 ± 100 plus que la péthidine. La dose efficace 50 et les limites fiducielles à 95 % sont de :

- 0,08 (0,045 - 0,142) mg. par kg. pour le Fentanyl et
- 15 (12 - 20) mg. par kg. pour la morphine.

La dose analgésique 50 souris en sous-cutané est de :

- 0,05 mg. par kg. pour le Fentanyl,
- 10,07 " " la morphine,
- 23 " " la péthidine

Donc le Fentanyl est extrêmement puissant, son action est brève et à début très rapide.

b) Effets sur le comportement.

Chez la souris.

Les effets bien connus de la morphine sont observés également avec le Fentanyl on observe :

- une augmentation de l'activité motrice spontanée,

- un tournage en rond,
- une augmentation de la réactivité aux contacts,
- une augmentation du tonus musculaire,
- le phénomène de Straub au niveau de la queue (c'est à dire une hypertonie objectivable par l'érection de la queue),
- une mydriase,
- une dépression respiratoire importante,
- des convulsions.

L'intensité et la durée de ces effets sont fonction de la dose. Pour une dose de 0,1 mg. par kg. en sous-cutané, le début des effets sur le comportement est évident 1 à 2 minutes après l'injection.

La durée des modifications du comportement est alors de 1 heure environ.

Pour des doses subléthales et léthales cette durée est au minimum de 4 heures mais inférieure à 16 heures.

Chez le chien.

L'administration intra-musculaire de 0,0125 - 0,025 - 0,050 - 0,10 - 0,20 et 1,0 mg. par Kg. de Fentanyl produit à toutes les doses des effets semblables. La différence principale entre les doses est une accentuation des effets quand la dose augmente. Dans les 10 minutes suivant l'injection intra-musculaire de Fentanyl, les signes suivants peuvent être mis en évidence :

- diminution de l'activité motrice, ataxie,
- diminution de la réactivité aux stimuli auditifs et douloureux,
- bradycardie et dépression respiratoire.

Chez le rat.

On observe une plasticité cataleptique décrite par Janssen sous le nom de "rigidité en tuyau de plomb".

L'injection de Nalorphine produit dans tous les cas une inversion immédiate de la dépression centrale créée par le Fentanyl.

c) Effets respiratoires centraux.

- dépression des centres respiratoires,
- dépression du centre de la toux.

Chez le chien anesthésié.

- L'injection intra-veineuse de 0,010 - 0,040 mg. par kg. de Fentanyl entraîne une diminution du volume respiratoire/mn.,
- la dépression maximum est observée dans la minute qui suit l'injection,
- la diminution immédiate est due tant à la réduction de la fréquence qu'à celle de l'amplitude,
- après 1 ou 2 minutes, la réduction de la ventilation est due soit à la diminution de la fréquence soit à la diminution de l'amplitude,
- une récupération notable apparait en 5 minutes,
- aux doses de 0,60 - 0,70 mg. par kg. en intra-veineux chez le chien anesthésié le Fentanyl crée une apnée immédiatement après l'injection et immédiatement réversible par l'injection intra-veineuse de 1mg. par kg. de Nalorphine.

Tableau : Résumé des effets du Fentanyl et de la morphine sur le volume respiratoire/Minute chez les chiens anesthésiés.

	Nombre de chiens	Dose I.V. mg./kg.	Diminution moyenne en % vol./mn. Temps en mn. après injection de la substance		
			1'	5'	10'
Fentanyl	6	0,01	51,2	17,1	9,9
		0,02	83,6	28,8	16,6
		0,04	87,6	29,5	21,8
Morphine	4	0,5	-	29,5	14,0
		2,0	-	27,1	36,5

Le Fentanyl entraîne une dépression respiratoire importante pouvant aller jusqu'à l'apnée suivant les doses injectées et la voie d'administration. Cette dépression est immédiatement réversible par la Nalorphine.

Chez l'homme.

Comme tous les morphinomimétiques le Fentanyl possède une forte action dépressive sur la respiration dès la dose de 0,2 à 0,3 mg. en intra-veineux.

Il s'agit d'une ~~dépression~~ dépression d'origine centrale qui correspond à une diminution de la sensibilité des centres respiratoires au gaz carbonique (CO₂).

Avec le Fentanyl cette dépression est relativement brève mais si on surdose en injectant 0,5 à 6 mg. en intra-veineux une apnée complète de 5 à 15 minutes peut se produire et nécessiter une assistance ventilatoire. Dès la fin de la période de dépression les mouvements respiratoires spontanés réapparaissent de plus en plus rapprochés.

En cas de surdosage le malade peut présenter le phénomène "d'oubli de respirer". Sur un sujet conscient, la respiration volontaire est possible quand on commande au malade de respirer.

Exemple : malade de 70 ans - 60 kg.

Avant Fentanyl, volume courant = 400 ml. Fréquence = 18 par mn.

2 minutes après l'injection de 0,2 mg. de Fentanyl on a :

un volume courant de 200 ml. et une fréquence de 10 par mn.

4 minutes après l'injection on a une apnée et le malade ne respire que sur ordre.

8 minutes après reprise des mouvement spontanés avec un volume courant de 500 ml. et une fréquence à 8 par mn.

L'effet bradypnéisant du Fentanyl est annulé par la Nalorphine et les autres antidotes des morphinomimétiques tels que : Levallorphan.

Cet effet est également combattu par certains neuroleptiques et en particulier le Déhydrobenzépéridol.

Le Fentanyl possède une autre action centrale respiratoire c'est une dépression importante du centre de la toux dès les plus faibles doses.

d) Action respiratoire périphérique.

Le Fentanyl agirait de deux façons :

- sur les muscles bronchiques

- sur les muscles striés respiratoires.

Les premiers travaux belges parlaient de bronchospasme. L'action sur les bronches admise par certains est contestée par d'autres.

Appiani L. et Berti F. (Milan, 1964) ont montré au moyen de nombreuses expériences chez le chat et chez le cobaye que le Fentanyl n'a pas d'action bronchoconstrictrice.

Roquebert J. et Coll (Bordeaux, 1966) ont étudié l'action du Fentanyl sur les bronches du cobaye. Le Fentanyl est susceptible d'entraîner l'inversion des effets bronchodilatateurs de l'adrénaline, qui provoque alors un bronchospasme. Ces observations les ont conduits à supposer que le Fentanyl se comportait comme un inhibiteur des récepteurs bêta adrénergiques, mais uniquement au niveau des bronches.

Benzer (Vienne, 1962) administre du Fentanyl en intra-veineux à la dose de 0,0025 mg. par kg. à 33 volontaires et mesure la résistance des voies aériennes. Les modifications de résistance furent statistiquement non significatives. L'auteur conclut que le Fentanyl aux doses utilisées n'entraîne pas le bronchospasme.

Quant à l'action sur les muscles striés elle est admise par tous. Le Fentanyl est responsable d'une hypertonie musculaire. Cette contraction des muscles respiratoires entraîne une diminution de la compliance pulmonaire et une gêne à la ventilation. Cette action est supprimée par les curarisants et non pas par les bronchodilatateurs.

Cette action contre-indique l'emploi du Fentanyl en dehors de la salle d'anesthésie. Etant donné la dépression respiratoire importante induite par le Fentanyl, s'il se produit cette hypertonie on ne peut ventiler le malade.

e) Action cardio-vasculaire du Fentanyl.

Chez l'animal le Fentanyl entraîne une bradycardie et une hypotension.

L'étude des effets cardio-vasculaires du Fentanyl a été faite chez les chiens anesthésiés recevant une perfusion intra-veineuse de 0,02 mg. par kg. de Fentanyl en 5 minutes. On observe :

- une dépression modérée de la force contractile du

coeur de moins 28 % environ avec restauration progressive dans les 45 minutes,

- une phase d'hypotension de moins 20 % à moins 25 %,
- une bradycardie de l'ordre de moins 15 % après 5 mn. et de moins 13 %, 45 minutes après l'arrêt de la perfusion,
- aucune anomalie de l'électrocardiogramme.

Chez le chien accoutumé au Fentanyl, on observe (Shephard - 65) :

- une nette diminution de la consommation d' O₂ par le myocarde qui rendrait compte du bon fonctionnement cardiaque malgré la diminution d'apport d'oxygène due à la dépression respiratoire.

Expérimentalement le Fentanyl potentialise les réponses vasoconstrictrices à l'adrénaline et fait apparaître une intense bradycardie réflexe après adrénaline (Magana et coll., 1965).

Chez l'homme le Fentanyl est en général bien toléré du point de vue cardio-vasculaire en particulier lors de l'utilisation dans le complexe de la neuroleptanalgésie comme le prouvent de nombreuses publications (Jacquenoud - Grolleau - Du Cailar en 1963 ; Yelnosky - Gardocki en 1964).

D'autres expériences faites par Yelnoski et Gardocki ont été entreprises pour déterminer si l'hypotension et la bradycardie étaient en rapport avec une hyperactivité vagale.

Une réduction significativement plus grande du rythme cardiaque a été observée chez les chiens non vagotomisés ; mais il n'y avait pas de différence significative dans les effets sur la pression sanguine.

L'atropine et la Nalorphine neutralisent immédiatement la bradycardie.

Le Fentanyl est donc susceptible de manifester une activité dépressive cardio-vasculaire plus ou moins importante, cependant il semble que dans la plupart des cas, cette action soit beaucoup plus discrète chez l'homme et que les produits utilisés parallèlement aux analgésiques (neuroleptiques type butyrophénone en particulier) réduisent notablement ces effets secondaires.

f) Action sur le système nerveux central.

- Action sur la conscience. Sous Fentanyl à dose faible de 0,2 mg. le malade est analgésié mais conscient, parfois euphorique. Il répond à des questions assez complexes et obéit à des ordres simples, avec une indifférence très nette à l'entourage. Cette indifférence s'accroît avec l'augmentation de la dose, l'analgésie étant de plus en plus profonde : le malade reste conscient mais complètement détaché de ce qui se passe près de lui. Ce n'est qu'en cas de surdosage important que l'on peut voir survenir l'inconscience.

- Action sur l'électroencéphalogramme. Expérimentalement, J. Freeman et Ingvar D.H. (Suède) ; trouvent des réponses E.E.G. différentes après Fentanyl, quand ils travaillent sur cerveaux isolés, sur animaux intacts anesthésiés et animaux non anesthésiés. Dans les préparations de cerveau isolé et chez les chats anesthésiés, on observe :

- une diminution du débit sanguin cérébral,
- une diminution de la fréquence moyenne,
- une augmentation de l'amplitude des ondes.

L'injection intra-veineuse de Nalorphine provoque une augmentation du débit sanguin et de la fréquence moyenne E.E.G.

Chez les chats intacts et non anesthésiés 0,055 - 0,2 mg./kg. de Fentanyl provoque.

- une augmentation du débit sanguin cérébral proportionnellement à l'augmentation des doses : augmentation liée à l'hypercapnie et l'hypoxie induites par la dépression respiratoire,
- une légère augmentation de la fréquence moyenne E.E.G.,
- les doses de 0,02 et 0,08 mg. par kg. ont provoqué des crises électroencéphalographiques.

Les auteurs pensent que le Fentanyl aux doses élevées a une action excitante qui se transmet à travers le système réticulaire du tronc cérébral. Quand ce système est éliminé (cerveau isolé) ou sous influence dépressive (anesthésie) on observe une action dépressive du Fentanyl.

Chez l'homme, une dose suffisante de Fentanyl pour amener une apnée complète avec analgésie profonde provoque à l'E.E.G.

- une diminution de la fréquence,
- une augmentation de l'amplitude.

L'étude chez un parkinsonien de l'injection intra-veineuse de 0,4 mg. de Fentanyl montre :

- 40 secondes après l'injection, un ralentissement du rythme respiratoire,
- 1 minute 30 après, un ralentissement du rythme alpha, qui passe de 9 à 7 cycles par seconde. Des bouffées d'ondes lentes à 2 cycles/sec. commencent à se manifester,
- 3 minutes après : le rythme cérébral est très ralenti, ondes delta et thêta se succèdent. Le tremblement disparaît, la respiration est lente et déprimée,
- 10 minutes après l'injection le rythme alpha apparaît de nouveau.

Pour certains cette dépression E.E.G. serait la conséquence d'une diminution du débit sanguin cérébral.

- Action sur le centre du vomissement. Employé seul le Fentanyl peut exposer à un certain pourcentage de vomissements post-opératoires. L'association du Fentanyl à un neuroleptique réduit fortement cette possibilité.

~~Pour~~ chez le chien des doses de 1,0 et 2,5 mg. par kg. sont dépourvues d'activité émétique, alors que des doses semblables de morphine produisent 60 à 90 % de vomissements.

- Réflexes.

Le réflexe cornéen est présent sous analgésie profonde par Fentanyl seul.

On observe la persistance du toucher et une hyperacousie.

g) Action sur le système nerveux autonome.

Le Fentanyl possède une forte activité cholinergique. Les effets vasculaires et intestinaux en sont des manifestations. Sous Fentanyl seul les réactions neuro-végétatives peuvent être importantes quand l'acte chirurgical dépasse l'analgésie simple de niveau moyen. Une insuffisance d'analgésie se traduit par une tachycardie. L'adjonction d'un neuroleptique évite l'augmentation des doses d'analgésique. Cette activité cholinergique impose l'atropine en prémédication.

h) Effets sur les voies digestives et biliaires.

- Voies biliaires.

L'injection intra-veineuse de Fentanyl provoque suivant la dose utilisée un ralentissement ou un arrêt de l'écoulement témoignant d'un état de contraction de plus en plus marqué du sphincter.

La répétition d'une même dose de Fentanyl sur le même animal se traduit par une diminution de l'intensité de la réponse.

L'atropine, à une dose pourtant massive de 2 mg/kg. ne possède aucune action antagoniste. A la dose massive de 10 mg. par kg. apparaît un antagonisme très discret. Mais il faut arriver à 20 mg. par kg. pour obtenir un retour au débit initial.

La papavérine permet un retour transitoire de la perfusion à son débit initial.

La Nalorphine à la dose de 500 mg. par kg. permet le rétablissement immédiat et définitif du débit de perfusion.

Le Déhydropenzpéridol (Dropéridol) (dose de 500 /ug. par kg.) après 0,01 mg. par kg. de Fentanyl provoque une reprise discrète de la perfusion ; cet effet est plus marqué avec 1 mg. par kg. de Dropéridol, et à la dose de 1,5 mg. par kg. la reprise est rapide et définitive.

- Péristaltisme.

Aux doses normales le Fentanyl stimule la musculature lisse.

Les travaux de Canelas et col. ont confirmé l'action péristaltigène du Fentanyl. Cliniquement le transit intestinal s'est rétabli dans les délais habituels.

i) Effets sur l'appareil urinaire - les sécrétions - l'oeil et l'utérus.

Le Fentanyl a peu d'action antidiurétique. L'action antidiurétique s'explique par la libération d'hormone antidiurétique et par la dépression cardio-vasculaire qui en donnant une hypotension provoque une diminution de la filtration glomérulaire.

Sécrétions.

Les sécrétions bronchiques et salivaires sont diminuées.

Oeil.

Le Fentanyl donne un myosis chez l'homme et chez le chien et une mydriase chez le chat, le singe et la souris.

Utérus.

Au cours de l'accouchement le Fentanyl provoque une diminution des contractions, mais celles-ci sont en général plus efficaces car le Fentanyl produit en quelques minutes un état de bien-être chez les femmes agitées.

La dépression respiratoire est corrigée par la Nalorphine intraveineuse ombilicale chez les nouveaux nés.

j) Effets musculaires (muscles striés).

Le Fentanyl à fortes doses donne des phénomènes cataleptiques, des rigidités en extension. Mais il faut séparer cette action, de la rigidité de la musculature thoracique apparaissant aux doses employées en clinique. Cette rigidité provoque une diminution de la compliance pulmonaire et une difficulté à l'insufflation. Il semble s'agir d'un phénomène général et non seulement localisé au thorax. Certains avancent l'hypothèse d'une hypoxie, mais il faudrait aussi incriminer une hypercapnie concomitante ainsi que les perturbations métaboliques qui s'en suivent : acidose, hyperlactacidémie, avec leurs répercussions tissulaires et musculaires en particulier. Mais cette contracture musculaire a été observée chez des malades ventilés avec de l'oxygène pur.

5.- TOXICITE.

Chez la souris.

La courbe de réaction aux doses mortelles obtenue avec le Fentanyl diffère de celle que l'on observe avec la morphine (Voir tableau ci-dessous).

Toxicité aigue du citrate de Fentanyl et de la morphine chez les souris

Substances	Voie	Nbre de doses	Nbre de souris	D.L.50 (1) mg/kg	D.E.50 (1) mg/kg	Coeff. (2) Thérap.
Fentanyl	I.V.	6	60	11,2 (7,4-16,8)	-	-
	S.C.	15	150	62 (27-142)	0,08 (0,045- 0,142)	775
Morphine	I.V.	5	50	270 (221-311)	-	-
	S.C.	10	100	470 (420-526)	15 (12-20)	31,3

(1) Entre () limites fiducielles à 95 %

(2) Coefficient thérapeutique = $\frac{D.L. 50}{D.E. 50}$

Les morts sont observées à des doses approximativement égales à $\frac{1}{150}$ de la D.L. 50 calculée. La cause des morts que l'on observe aux doses de 3 - 4 mg. par kg. de Fentanyl semble être la dépression respiratoire.

Des doses similaires de morphine ne produisent aucune mortalité en dehors de la dose léthale primaire.

Une courbe biphasique de mortalité en fonction de la dose est également observée à la suite d'administration I.V.

Le Fentanyl s'est montré plus toxique que la morphine chez la souris.

Après administration S.C., la D.L. 50 calculée (avec limites fiducielles à 95 %) est de :

62 mg./kg. (27 - 142) pour le Fentanyl,
470 mg./kg. (420 - 526) pour la morphine.

Le coefficient thérapeutique : rapport D.L. 50 sur D.E. 50 pour le Fentanyl après administration S.C. est de 775.

Le coefficient correspondant pour la morphine est de 31,3.

Le coefficient correspondant pour la péthidine est de 7.

Le coefficient correspondant pour la dextromoramide est de 190.

Le coefficient correspondant pour la phénopéridine est de 333.

Par conséquent la marge de sécurité est nettement plus importante pour le Fentanyl que pour les analgésiques classiques.

6.- METABOLISME.

A.- Résorption

La résorption peut se faire par toutes les voies d'administration. Elle est rapide par voie parentérale sous-cutanée et intramusculaire.

Par voie orale, la résorption est plus lente, l'efficacité plus faible.

La voie la plus rapide est l'administration intraveineuse. Par cette voie le début de l'action du Fentanyl se manifeste en une minute, le maximum d'action se situe vers la troisième à cinquième minute et se prolonge jusqu'à la vingtième minute puis décroît progressivement.

En anesthésiologie la voie la plus employée est la voie intraveineuse.

B.- Diffusion

Elle se fait par voie sanguine, elle est très rapide.

Le Fentanyl se répartit très rapidement dans les tissus de l'organisme. On retrouve de fortes concentrations dans le foie, la rate, le cerveau, le rein, le poumon et les muscles.

La fraction fixée sur le cerveau est fonction de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique.

Le placenta n'est pas une barrière pour le Fentanyl qui le franchit rapidement.

Rolfini G. (Rome, 1964) a fait une étude clinique du Fentanyl chez 45 femmes en cours de travail.

La dépression respiratoire du fœtus était évitée par l'injection de 5 à 10 mg. de Nalorphine I.M. à la mère, 10 minutes avant la délivrance ; ou bien s'il persistait une dépression respiratoire chez le nouveau-né, on injectait 0,1 mg. de Nalorphine dans la veine ombilicale.

C.- Biotransformation - élimination

Le catabolisme est rapide, il se fait essentiellement au niveau du foie.

Le métabolisme et l'excrétion du Fentanyl a été étudié chez le rat Wister par Janssen.

La voie majeure du métabolisme est la N. déalkylation oxydative.

En utilisant du Fentanyl marqué au carbone 14, son élimination se répartit de façon à peu près égale entre les fèces et les urines.

La plus grande partie de la radioactivité fut excrétée dans les 24 premières heures.

D.- Posologie - présentation - voie d'administration

La posologie est de 10 à 40 /ug par kg. chez l'adulte.

Deux conditionnements sont possibles :

- en ampoules : à une concentration de 0,1 mg. par ml.
- en flacons multidoses : de 10 ml. Ce qui paraît être la meilleure formule à une concentration de 0,1 mg. par ml.

En anesthésie la voie d'administration est uniquement I.V. en per-opératoire.

Les voies I.V. et I.M. en dehors de la salle d'opération sont très dangereuses.

7.- SYNERGIE - ANTAGONISME - INFLUENCES PHARMACOLOGIQUES DIVERSES.

A.- Antagonistes

Les antimorphiniques possèdent une pharmacologie complexe qui les rapprochent beaucoup de leurs homologues morphiniques quand ils sont employés seuls.

Les effets du Fentanyl sont antagonisés par :

- a) La Nalorphine ou N. allyl - nor - morphine
injection de 1,50 /ug. par kg.
- b) Le Lévallorphan, dérivé substitué du Lévorphan ou
3 hydro - n - allyl - morphinan (20 /ug. par kg.)

Il se comporte comme la Nalorphine mais sa durée d'action est plus grande et la puissance antagoniste développée est supérieure à celle de la Nalorphine.

- c) La Naloxone ou N - allyl - nor - oxymorphone.

Elle est de 7 à 30 fois plus puissante dans son antagonisme que la Nalorphine (5 /ug. par kg.)

- d) La Pentazocine, dérivée de la phénazocine.

Ces produits ont un effet antagoniste sur la dépression respiratoire, sur la contraction du sphincter d'Oddi, sur le tonus intestinal, mais aussi sur l'effet analgésique. Leur effet est plus discret sur la bradycardie.

B.- Synergies - Influences pharmacologiques diverses

De très nombreuses substances interfèrent sur l'action du Fentanyl.

- a) Hypnotiques - anesthésiques généraux.

Comme le Fentanyl ces substances dépriment la respiration et la dépression respiratoire résultante est supérieure à celle produite par le barbiturique administré isolément.

Cette action est particulièrement nette après administration I.V. de thiopental.

Quand on associe le barbiturique à un mélange de Fentanyl avec neuroleptique, la dépression respiratoire est encore plus importante.

- b) Anesthésiques gazeux et volatils.

Etant dépresseurs respiratoires, l'effet est identique à celui des barbituriques.

Le Fentanyl contrairement à certains autres analgésiques est capable de s'opposer dans une certaine mesure aux arythmies cardiaques expérimentales produites par l'halothane. Cette action est encore plus nette lorsque le Fentanyl est associé au déhydrobenzpipéridol (dropéridol).

c) Anesthésiques locaux.

On a une augmentation de l'action analgésique produite par les analgésiques locaux.

d) Neuroleptiques.

L'interaction du Fentanyl avec les neuroleptiques revêt un intérêt évident pendant la période per-opératoire. Il ne faut pas associer n'importe quel neuroleptique avec n'importe quel analgésique.

C'est l'association Fentanyl - Dropéridol qui est la plus utilisée.

Le Dropéridol appartient aux butyrophénones.

Le mélange Fentanyl - Dropéridol augmente l'analgésie induite par le Fentanyl. L'analgésie obtenue est supérieure à celle de doses équivalentes de Fentanyl seul.

Le neuroleptique employé seul n'a pas d'action analgésique. Il n'est pas possible de dire s'il s'agit d'une synergie ou d'une potentialisation.

Le neuroleptique ne modifie pas et parfois même augmente l'action dépressive respiratoire due au Fentanyl.

Les effets cardio-vasculaires provoqués par le Fentanyl, ne sont pas modifiés de façon sensible par le neuroleptique.

L'activité adrénolytique et sympathique de neuroleptique se manifeste avec une intensité moindre lorsqu'il est associé à un analgésique.

Au niveau du sphincter d'Oddi le neuroleptique antagonise l'action du Fentanyl.

Le Dropéridol diminue le pourcentage des vomissements induits par le Fentanyl.

e) Myorésolutifs.

Ià aussi il y a augmentation de la dépression respiratoire.

f) Inhibiteurs de la Mono-amine-oxydase.

L'association des I.M.A.O. avec les morphiniques peut induire des accidents graves.

Shepard a rapporté au congrès anglais sur la neuroleptanalgésie une observation d'accident identique avec le Fentanyl.

Pour d'autres auteurs anglais ces accidents sont exceptionnels avec le Fentanyl.

De toute façon la prudence exige que le Fentanyl, comme tous les analgésiques morphinomimétiques ne soit pas utilisé chez les sujets traités par I.M.A.O. Un délai de 3 semaines séparant l'arrêt du traitement de l'administration de Fentanyl est recommandé.

g) Adrénaline.

L'~~effet~~ vasoconstricteur de l'adrénaline semble majoré par le Fentanyl.

8.- ACCOUTUMANCE - TOXICOMANIE.

L'accoutumance peut se définir comme l'effacement progressif des effets d'une dose déterminée de morphinomimétique, qui entraîne l'augmentation des doses pour obtenir le même effet. Une administration prolongée et régulièrement entretenue est classiquement nécessaire pour voir se dégager l'accoutumance.

L'accoutumance se développe inégalement et quatre principaux facteurs semblent l'influencer.

- la sensibilité de chaque espèce animale joue un rôle considérable,
- l'accoutumance apparaît de façon plus ou moins nette à l'égard des différentes actions des morphiniques,
- la nature de l'agent joue un rôle, Eddy et coll. ont montré qu'il existait un étroit parallélisme entre l'action analgésique et le développement de l'accoutumance.

- le mode d'administration des morphiniques est également un facteur important dans le développement de l'accoutumance. En général c'est la répétition des doses faibles pendant un certain temps qui est à l'origine de la diminution de sensibilité.

D'un morphinique à l'autre il existe en général un effet croisé d'accoutumance.

Il existe des phénomènes de toxicomanie pour le Fentanyl, comme pour tous les morphinomimétiques. La durée d'action du Fentanyl étant très courte le rythme des injections est très rapide. On a observé un cas d'accoutumance chez un sujet présentant des douleurs d'origine néoplasique et ayant épuisé la gamme des calmants habituels. Il a tiré un grand bénéfice du Fentanyl, injecté à plusieurs reprises dans la journée. Mais très rapidement il a dû augmenter les doses et la toxicomanie au Fentanyl est survenue très vite.

Le problème est tout différent chez le sujet inconscient chez lequel la toxicomanie induite par les morphinomimétiques ne semble pas apparaître.

Les toxicomanes aux morphinomimétiques sont résistants au Fentanyl.

Il ne faut pas administrer de Fentanyl aux sujets traités par la Pentazocine (antimorphinique, souvent utilisé pour son effet analgésique très supérieur à celui des autres antimorphiniques).

9.- DISCUSSION SUR LE PLAN PHARMACOLOGIQUE.

Le profil pharmacologique du Fentanyl montre que cette substance est un très puissant analgésique d'action rapide. Il diffère de la morphine par la brève durée de son action analgésique, par son effet hypotenseur mineur, et par son peu d'activité émétique.

Le citrate de Fentanyl est 100 fois plus puissant que la morphine à poids égal et le coefficient thérapeutique chez la souris pour le Fentanyl est de 775 et pour la morphine de 31,3. Dans l'expérimentation, chez la souris on obtient un aspect biphasique des courbes doses/réponses de la mortalité. Ceci est dû à la dépression respiratoire. Il y a un maximum de morts pour la dose de 3 mg. par kg. Lorsqu'on donne des doses croissantes de Fentanyl soigneusement espacées, on note une chute rapide de

la mortalité, et à la dose de 3 mg. par kg. tous les animaux survivent. La courbe diphasique de mortalité a été utilisée pour calculer la D.L. 50 et le coefficient thérapeutique du Fentanyl.

Les effets secondaires les plus importants sont la dépression respiratoire, l'hypertonie musculaire, la bradycardie.

Les effets du Fentanyl sont facilement annulés par la Nalorphine. La bradycardie est neutralisée par l'atropine.

- E S S A I S C L I N I Q U E S -

P L A N

- 1 - Fentanyl employé seul
- 2 - Emploi du Fentanyl dans l'anesthésie = analgésie séquentielle
- 3 - Emploi du Fentanyl en neuroleptanalgésie
- 4 - Fentanyl et neuroleptanesthésie
- 5 - Neuroleptanesthésie de courte durée
- 6 - Fentanyl au cours d'une anesthésie classique
- 7 - Association Fentanyl et anesthésie locale
- 8 - Le Fentanyl pour l'analgésie en obstétrique
- 9 - Conclusion

ESSAIS CLINIQUES

Nous allons passer en revue les différents essais cliniques.

Le Fentanyl a pratiquement toujours été employé en anesthésie et pendant la phase per-opératoire. Quelquefois il a été prescrit en post-opératoire, par voie intra-musculaire. Dans un cas le Fentanyl a été administré pour combattre des douleurs d'origine néoplasique rebelles à tout traitement. Sa courte durée d'action oblige à faire des réinjections très rapprochées et l'accoutumance se développe très rapidement.

Le Fentanyl a été utilisé seul, ou associé à d'autres agents.

1.- FENTANYL EMPLOYE SEUL.

L'utilisation clinique date de fin 1961 (De Castro et Mundeleer - Henschel - Gott - Frey - Kapfere - Holderness - Chase et Drips - Brown - Nilson - Sabathie).

Le Fentanyl a d'abord été utilisé seul. Un état analgésique suffisant était obtenu mais les doses étaient relativement élevées. Les effets secondaires trop fréquents ont amené les utilisateurs à compléter la puissante action analgésique de ce produit par une association à un atropinique et à un neuroleptique ce qui a permis d'éliminer les effets secondaires indésirables.

L'induction était obtenue par des doses moyennes de 0,2 à 0,4 mg. par kg. par voie intra-veineuse et des doses d'entretien s'établissaient aux alentours de 0,1 mg./heure.

Puis le Fentanyl a été utilisé dans différentes techniques :

- au cours de l'anesthésie potentialisée : quand on ajoute l'analgésique aux anesthésiques généraux et aux myorésolutifs dans le but de diminuer la toxicité générale de l'anesthésie,
 - au cours de l'analgésie associée à une anesthésie locale.
- L'utilisation de l'analgésique avec ou sans neuroleptique rend plus confortable les techniques loco-régionales,

- en neuroleptanalgésie le Fentanyl est très souvent employé. On utilise de façon équilibrée l'association neuroleptique et analgésique puissant le malade restant conscient.
- en neuroleptanesthésie, à l'association du Neuroleptique et de l'analgésique s'ajoutent divers produits faisant perdre conscience. Cette association a pour but de réduire les doses d'anesthésiques généraux.
- le Fentanyl s'emploie également dans l'anesthésie-analgésie séquentielle c'est-à-dire : l'utilisation successive d'un analgésique très puissant, (à très fortes doses et avec ou sans protoxyde d'azote) pour la période opératoire et d'un analgésique antimorphinique suffisamment analgésique pour la période de réveil.

2.- EMPLOI DU FENTANYL DANS L'ANESTHESIE-ANALGESIE SEQUENTIELLE.
(De Castro)

Comme nous venons de la voir cette technique fait appel :

A.- A l'administration d'un analgésique morphinomimétique très puissant et à très fortes doses par voie intra-veineuse (20 à 40 ug/kg). Le Fentanyl est préférable aux autres substances mises actuellement à la disposition des anesthésiologistes. En effet : son action analgésique très puissante se développe très rapidement et dure moins longtemps que celle des autres analgésiques centraux, cette action analgésique ne s'accompagne pas d'effets cardiovasculaires importants à part d'une bradycardie régressant constamment après l'atropine.

B.- A la fin de l'intervention le malade reçoit un antimorphinique.

C.- Schéma de la technique.

a) Prémédication : essentiellement à base d'un puissant parasympatholytique combattant la stimulation vagale suivant l'injection de Fentanyl.

b) Induction : assurée à l'aide de l'injection intra-veineuse d'une faible dose d'un barbiturique à action courte. L'intubation se fait sous un myorésolutif dépolarisant ; donc emploi de deux substances à durée d'action courte et à doses aussi faibles que possible.

c) Ventilation du malade à l'aide d'un respirateur.

d) On complète l'induction par l'injection lente de 3 mg. de Fentanyl en deux injections rapprochées.

L'entretien est assuré par des injections de Fentanyl seulement.

e) Au réveil : on injecte l'antimorphinique choisi ; le plus souvent la Pantazocine à la dose de 1,5 mg. par kg.

Le malade reste sous ventilation artificielle aussi longtemps que persiste une tendance à la dépression respiratoire.

D. Résultats.

Les auteurs obtiennent des résultats satisfaisants. Le Fentanyl utilisé à ces doses provoque une analgésie très profonde, une indifférence psychique, une sédation auxquelles s'ajoute l'effet du barbiturique d'action rapide utilisé à l'induction, et du protoxyde d'azote administré pendant toute l'intervention. Ces deux substances ont pour but d'inhiber tout phénomène de mémorisation.

Cependant :

- chez certains malades le Fentanyl se révèle insuffisant et l'augmentation des doses n'apporte pas d'amélioration. Chez ces malades l'adjonction d'une faible dose de barbiturique permet d'obtenir d'état de stabilité souhaité,
- de plus malgré la très courte durée d'action du produit la dépression respiratoire résiduelle constatée en fin d'intervention prouve qu'aux doses utilisées la réversibilité d'action n'est pas suffisante,
- l'administration de Pentazocine entraîne un retour brutal et immédiat de la conscience chez le malade.

Cependant il faut attendre 60 à 90 minutes pour que toute trace de dépression respiratoire soit complètement disparue.

3.- EMPLOI DU FENTANYL EN NEUROLEPTANALGESIE. (De Castro - Mundeleeer)

La neuroleptanalgesie est l'association d'un analgésique central avec un neuroleptique. Le malade restant conscient.

A.- Choix du neuroleptique.

Il ne faut pas associer n'importe quel neuroleptique, car avec certaines associations le résultat final est un antagonisme, et avec d'autres on obtient une potentialisation plus ou moins importante.

Le déhydrobenzpéridol (Dropéridol), neuroleptique le plus souvent associé au Fentanyl a été sélectionné pour sa rapidité d'action.

B.- Technique d'administration du Dropéridol associé au Fentanyl.

Lors de la prémédication :

- la prescription fondamentale paraît être celle d'un parasymphatholytique qui prévient l'apparition des effets cardio-vasculaires du Fentanyl.

Les autres drogues (hypnotiques, morphinomimétiques) peuvent interférer avec les substances utilisées et faire apparaître des interactions multiples et de longue durée.

La neuroleptanalgesie est induite en utilisant des doses fractionnées et séparées des deux produits (5 à 10 mg. de Dropéridol et 0,1 à 0,2 mg. de Fentanyl).

Le délai d'action du Dropéridol par voie intra-veineuse est de dix minutes, et celui du Fentanyl de une minute.

Il paraît donc logique d'administrer le Dropéridol 5 à 10 minutes avant l'analgesique.

Le Dropéridol peut être administré en intra-musculaire au moment de la prémédication, ou en intra-veineux 5 minutes avant l'intervention.

Des réinjections de Fentanyl se font quand les signes d'une analgesie insuffisante se manifestent.

Les réinjections de Dropéridol sont moins fréquentes, (sa durée d'action étant plus longue que celle du Fentanyl), elles sont fonction de la durée de l'intervention et de la sensibilité du malade envers le produit.

C'est pour cela que l'administration fractionnée et séparée est la plus logique. Dans certains pays on utilise l'Innovan^R mélange tout préparé dans la même ampoule de Fentanyl et Dropéridol.

Il vaut beaucoup mieux disposer des drogues séparées pour pouvoir ajuster l'une ou l'autre, car la sensibilité peut varier d'un produit à l'autre et l'administration d'associations préalablement fixées est susceptible d'entraîner un surdosage de l'un ou l'autre des constituants.

C.- Avantages de la neuroleptanalgie.

Au début la conscience diminue progressivement, mais n'est jamais abolie totalement : le malade somnole, s'isole du milieu ambiant mais il peut répondre lentement aux questions qui lui sont posées.

Le malade restant conscient, ceci est un avantage dans certaines interventions douloureuses où la collaboration du malade est souhaitée. C'est le cas en neuro-chirurgie stéréotaxique, lors des examens radiologiques, des bronchoscopies, des investigations de la sphère laryngée, de la chirurgie de l'oreille, du nez et de la gorge, des pansements douloureux, des cathétérisations cardiaques chez les enfants et les sujets difficiles.

4.- FENTANYL ET NEUROLEPTANESTHESIE.

La méthode diffère de la précédente par la perte de conscience du malade.

A.- Schéma de la technique.

- a) Prémédication : à l'aide d'atropine,
- b) Induction : on injecte simultanément le déhydrobenzpéridol (15 à 20 mg.) et le Fentanyl (0,3 à 0,4 mg.),
- c) Intubation : si nécessaire à l'aide d'un myorésolutif dépolarisant,
- d) Entretien avec un mélange de O 2 50 % et N 2 O 50 % ou N 2 O 60 % et O 2 40 %, et à l'aide de réinjections d'analgésique de $\frac{1}{20}$ de mg. et de neuroleptique,
- e) Réveil : dès la cessation du N 2 O le malade se réveille, obéit aux ordres simples.

S'il frissonne c'est que l'analgésie était insuffisante en fin d'intervention. Il est nécessaire d'y remédier.

S'il existe une dépression respiratoire à type de bradypnée on injecte 2 à 5 mg. de Nalorphine en intra-veineux.

B.- Résultats.

Ils sont satisfaisants, comme nous l'avons vu l'association de déhydrogenzépéridol et Fentanyl est une bonne association. L'analgésie est augmentée, donc la dose d'analgésique administrée sera moindre.

L'effet émétique du Fentanyl est supprimé, une stabilité cardio-vasculaire est assurée.

Mais :

- la durée d'action du déhydrobenzépéridol est plus longue que celle du Fentanyl et les effets secondaires du neuroleptique se font ressentir assez tardivement (impossibilité de fixer son attention).

Il faut compenser très exactement les pertes sanguines et liquidiennes car les effets adrénolytiques et sympatolytiques du neuroleptique provoque une augmentation du lit vasculaire.

5.- NEUROLEPTANESTHESIE DE COURTE DUREE. (Zegveld)

A.- Technique.

Une heure trente avant, l'auteur associe Halopéridol 5 mg. et atropine 0,5 mg. en intra-musculaire.

Puis induction avec 0,4 à 0,5 mg. de Fentanyl en intra-veineux. Suivie dans l'ordre par :

- N 2 0 + 0 2,
- Succinylcholine et intubation,
- Respiration assistée jusqu'à reprise de la ventilation.

B.- Résultats.

Ils sont satisfaisants pour les interventions de courte durée. Mais quelquefois la Nalorphine a été nécessaire pour combattre la dépression respiratoire.

6.- FENTANYL AU COURS D'UNE ANESTHESIE CLASSIQUE. (Nicholson - Johannesburg)

Dans l'expérimentation de Nicholson, le Fentanyl a été associé à une anesthésie classique où il remplaçait l'analgésique. Son étude porte sur 131 interventions abdominales et thoraciques.

L'auteur résume ainsi :

Le Fentanyl semble offrir des avantages par rapport aux autres analgésiques étant donné :

- sa grande puissance,
- sa courte durée d'action,
- son excellente synergie avec les myorésolutifs et les anesthésiques généraux,
- son absence d'effets secondaires sur la circulation ne provoquant ni hypotension ni arythmie.

7.- ASSOCIATION FENTANYL ET ANESTHESIE LOCALE.

Pour potentialiser et compléter la classique anesthésie locale certains auteurs ont employé le Fentanyl seul, ou l'association Fentanyl et déhydrobenzpéridol.

Georgerino de Turin utilise le Fentanyl et dehydrobenzpéridol associés à l'anesthésie locale dans l'intervention pour cataracte. Ceci permet d'intervenir sur un malade calme, mais conscient, obéissant aux ordres.

8.- LE FENTANYL POUR L'ANALGESIE EN OBSTETRIQUE. (Pietropaolo - Rolfini de Rome)

Les auteurs ont pratiqué une étude clinique chez 45 femmes au cours du travail.

A.- Chez 20 parturientes : des doses fractionnées de 0,125 mg. de Fentanyl ont été données toutes les 45 à 60 minutes.

Le Fentanyl produit en quelques minutes un état de bien-être chez les femmes agitées. L'intervalle entre les contractions est allongé. La pression sanguine reste constante, la fréquence cardiaque est légèrement diminuée.

B.- Chez 25 parturientes : le Fentanyl a été administré en perfusion intra-veineuse avec 1 mg. de Fentanyl pour 50 ml. de sérum glucosé à 5 %. La vitesse de perfusion est de 25 gouttes par minute. Avec cette méthode le degré d'analgésie peut être exactement ajusté.

C.- Résultats.

Chez les 45 patientes le Fentanyl a procuré une analgésie excellente pour diriger le travail, et n'a pas interféré avec l'état psychique ni avec le niveau de conscience de la malade.

Le seul ennui est la dépression respiratoire chez le fœtus.

Les auteurs la combattent avec l'injection intra-musculaire chez la mère de 5 à 10 mg. de Nalorphine 10 minutes avant la délivrance, associée ou non à l'injection de 0,1 mg. de Nalorphine dans la veine ombilicale.

9.- CONCLUSION.

Dans tous les cas le Fentanyl a donné satisfaction à tous ses utilisateurs. Etant donné la dépression respiratoire et le risque de contracture des muscles respiratoires son emploi doit être réservé à l'anesthésie chez des malades intubés et ventilés.

P L A N

1.- Méthode d'étude

- A - Distribution des malades
- B - Sexe - âge - poids des malades

2.- Technique anesthésique employée

- A - Prémédication
- B - Induction
- C - Intubation trachéale
- D - Entretien de l'anesthésie
 - a) Curarisation
 - b) Entretien
 - c) Analgésie
 - d) Fin d'intervention
 - e) Généralités

3.- Résultats

- A - Tolérance locale
- B - Puissance analgésique - durée d'action
- C - Effets respiratoires
- D - Effets cardio-vasculaires
- E - Effets sur la fonction rénale
- F - Effets sur l'électroencéphalogramme

4.- Conclusion

- A - Commentaires sur l'emploi du Fentanyl en anesthésie
- B - Avantages et indications
- C - Inconvénients et contre-indications

ESSAIS PERSONNELS

Etant donné les résultats de ce produit tant expérimentaux que cliniques, nous avons voulu également l'essayer. Cela a été fait dans une technique anesthésique classique, où le Fentanyl remplaçait l'analgésique.

1.- METHODES D'ETUDE.

Cet essai a porté sur 120 anesthésies données pour des interventions englobant différents types de chirurgie dont nous donnons la répartition dans le tableau suivant.

A.- Distribution des 120 malades.

Chirurgie digestive : 27 cas

Oesophages	3
Gastrectomies	9
Colon grêle	4
Voies biliaires	4
Hernie hiatale	1
Pancréas	1
Paroi	3
Laparotomie exploratrice	2

Orthopédie : 5 cas

Prothèses totales	3
Autres	2

Chirurgie thoracique : 19 cas

Décortication	5
Biopsie ganglionnaire	1
Exérèse : lobectomie	9
Exérèse : pneumonectomie	4

Chirurgie vasculaire : 8 cas

Greffes aorto-fémorales	4
Sympathectomie	1

Amputation	1
Lymphangectomie	1
Thrombose des artères rénales .	1

Ophtalmologie : 6 cas

Décollement de rétine	2
Cataracte	2
Glaucome	1
Plastie palpébrale	1

Neurochirurgie : 12 cas

Moelle : tumeur	1
cyphoscoliose	1
divers	1
Cerveau : tumeur	6 (dont 1 sous hypotension)
ostéotomies	2

Chirurgie cardiaque : 3 cas

Valve de Starr aortique	1
Pose d'un Pace - maker	1
Coarctation de l'aorte	1

O.R.L. : 2 cas

Pharyngo-laryngectomie	1
Mastoïdite	1

Chirurgie générale :

Adénite axillaire	1
-------------------------	---

Urologie : 27 cas

Transplantation rénale	2
Néphrectomies	9
Cystectomies totales	4
Lithiases	3
Prostatectomies	3
Divers	6

Gynécologie : 10 cas

Coelioscopies	2
Hystérectomies	4
Kystes de l'ovaire	3
Sein	1

Obstétrique :

Le Fentanyl n'a pas été utilisé dans cette spécialité.

B.- Sexe - âge et poids des malades.

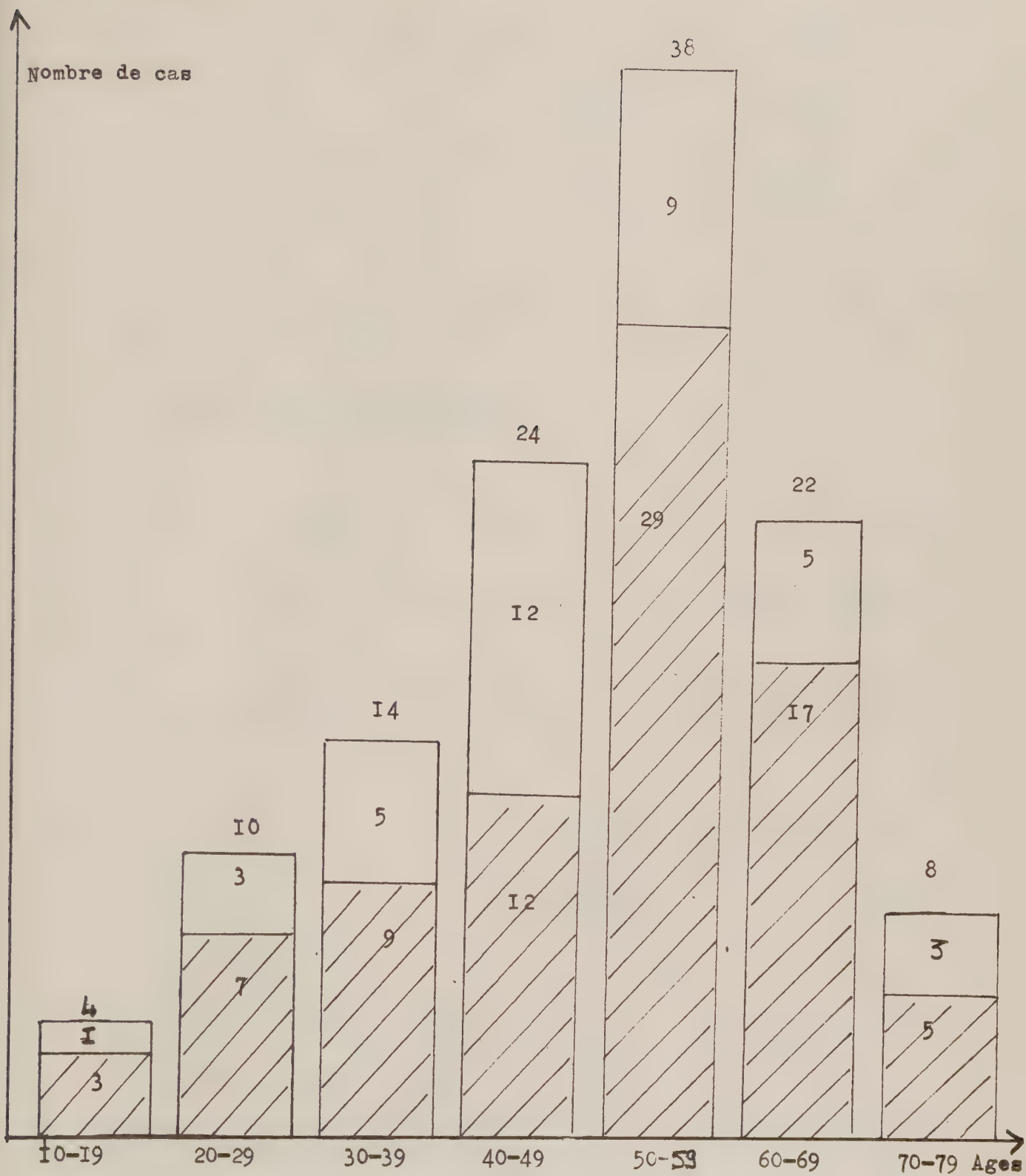
Sur ces 120 malades il y avait :

- 82 hommes
- 38 femmes.

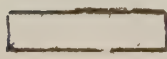
La moyenne d'âge des malades était de 51 ans avec des extrêmes de 18 ans à 74 ans.

Nous avons préféré éliminer les âges extrêmes étant donné la grande sensibilité des enfants et des vieillards envers les opiacés, non que son emploi nous semble obligatoirement contre-indiqué chez ces sujets mais nous avons cherché à réunir un groupe de malades homogène afin de rendre plus facile l'utilisation des résultats observés, par comparaison avec les agents d'emploi courant : morphine, péthidine, phénopéridine.

La répartition des malades selon leur âge est donnée dans le tableau suivant :



 Hommes

 Femmes

- Le poids moyen des malades est donné dans le tableau suivant :

	<u>Hommes</u>	<u>Femmes</u>
Nombre	82	38
Poids moyen	69,05	60,82
Extrêmes	115 - 46,5	88 - 39
Poids médian	70	60,50

Nous avons donné la moyenne et la médiane des poids pour faire ressortir que les échantillons tant chez les hommes que chez les femmes sont statistiquement valables.

2.- TECHNIQUE ANESTHESIQUE EMPLOYEE.

A.- Prémédication.

La prémédication a comporté dans la majorité des cas un opiacé et un parasympathicolytique.

En neuro-chirurgie, l'existence d'une hypertension intra-crânienne a souvent conduit à omettre les opiacés.

Dans la chirurgie biliaire, chez les vieillards et les insuffisants respiratoires ils ont également été omis ou remplacés par des sédatifs divers (Phénothiazine, Barbituriques...)

Nous avons l'association :

- Morphine 1 cg.	+ Scopolamine 1/2 mg. dans	57 cas
- Péthidine 100 mg.	+ Atropine 1/2 mg.	34 cas
- Péthidine 50 mg.	+ Atropine 1/2 mg.	10 "
- Péthidine 100 mg.	seule	1 "
- Sédol 1 ampoule		4 "
- Prométhazine (Phénergan) 50 mg.		
	+ Atropine 1/2 mg.	2 "
- Hydroxyzine (Atarax) 100 mg.		
	+ Atropine 1/2 mg.	3 "
- Mébubarbital (Nembutal) 100 mg.		
	+ Atropine 1/2 mg.	2 "
	Atropine 1/2 mg.	7 "

B.- Induction.

L'induction a été réalisée par un barbiturique intra-veineux à doses faibles (Phénobarbital).

Les moyennes et les extrêmes des doses d'induction chez l'homme et chez la femme sont données dans le tableau suivant :

Doses d'induction de thiopenthal en cg. / kg.

	<u>Hommes</u>	<u>Femmes</u>
Dose moyenne	0,61	0,65
Doses extrêmes	0,34 - 1	0,41 - 0,90
Dose médiane	0,60	0,66

C.- Intubation trachéale.

Tous les malades (sauf un) étaient intubés. L'intubation trachéale était effectuée sous un sel de succinylcholine à raison de 1 mg par kg.

D.- Entretien de l'anesthésie.

a) Curarisation.

La curarisation était assurée par la d. Tubocurarine ou la Gallamine, le myorésolutif était injecté après ébauche de reprise de la respiration spontanée.

La dose initiale du d. Tubocurarine est donnée dans le tableau suivant (en mg. par kg.)

	<u>Hommes</u>	<u>Femmes</u>
Dose moyenne	0,36	0,39
Doses extrêmes	0,18 - 0,57	0,22 - 0,55
Dose médiane	0,34	0,40

Tous les malades (sauf un) étaient en respiration contrôlée soit manuelle, soit à l'aide d'un respirateur. En circuit fermé, le C O 2 était absorbé par la chaux sodée.

b) Entretien de l'anesthésie.

Outre l'association de protoxyde d'azote et d'oxygène à raison :

de 60 % de N 2 O + 40 % O 2	habituellement en
et de 50 % de N 2 O + 50 % O 2	chirurgie thoracique et
	cardiaque

Les sujets recevaient des réinjections de thiopental et de d. Tubocurarine en fonction des besoins opératoires.

Les doses totales de Thiopental et de d. Tubocurarine sont données dans le tableau suivant (Les doses de Thiopental sont en cg. par kg. et celles de d. Tubocurarine sont en mg. par kg.).

Doses totales de Thiopental et de d. Tubocurarine.

	<u>Hommes</u>	<u>Femmes</u>
Thiopental :		
Dose moyenne	0,79	0,86
Doses extrêmes	0,43 - 1,39	0,46 - 2,06
Dose médiane	0,74	0,83
d. Tubocurarine		
Dose moyenne	0,59	0,61
Doses extrêmes.....	0,18 - 1,20	0,22 - 1,60
Dose médiane	0,60	0,56

c) Analgesie.

Le Fentanyl était injecté en doses fractionnées selon les réactions du malade.

La dose initiale de Fentanyl en mg. kg. était de :

	<u>Hommes</u>	<u>Femmes</u>
Dose moyenne	0,0015	0,0017
Doses extrêmes	0,0006 - 0,0032 ...	0,0007 - 0,0037
Dose médiane	0,0015	0,0016

Les réinjections de Fentanyl se faisaient à la demande, elles étaient de l'ordre de :

Dose de réinjection de Fentanyl en mg./kg.

	<u>Hommes</u>	<u>Femmes</u>
Dose moyenne	0,0014	0,0016
Doses extrêmes	0,0003 - 0,0028 ...	0,0004 - 0,0032
Dose médiane	0,0055	0,0050

La dose totale de Fentanyl (mg./kg.) injectée était la suivante :

	<u>Hommes</u>	<u>Femmes</u>
Dose moyenne	0,0058	0,0059
Doses extrêmes	0,0011 - 0,025	0,0010 - 0,0217
Dose médiane	0,0055	0,0050

Le temps en minutes séparant la dernière injection de Fentanyl de la fin de l'intervention était de :

	<u>Hommes</u>	<u>Femmes</u>
Temps moyen	64	79
Temps extrêmes	20 - 180	10 - 180
Temps médian	60	80

La durée d'action du Fentanyl a été calculée en prenant le temps séparant la première injection de la deuxième injection ou de la fin de l'intervention s'il n'y a eu qu'une seule injection.

Durée d'action du Fentanyl (en minutes)

	<u>Hommes</u>	<u>Femmes</u>
Temps moyen	33	41
Temps extrêmes	10 - 90	10 - 90
Temps médian	30	40

d) Fin d'intervention.

En fin d'intervention, le malade était ventilé sous oxygène pur, jusqu'au retour de la conscience ; toute curarisation résiduelle était corrigée par administration de Néostigmine 1 à 2 mg. précédée de sulfate d'atropine à la dose de 0,5 mg.

Une dépression respiratoire liée à l'emploi du Fentanyl était traitée :

- soit par administration de Nalorphine,
- soit par ventilation sous intubation jusqu'au retour d'une autonomie respiratoire parfaite.

e) Généralités.

Les drogues étaient injectées par voie intra-veineuse dans la tubulure d'une perfusion de sérum glucosé à 5 % dans le cas où le malade était transfusé sans perfusion associée, les injections se faisaient dans le caoutchouc de la tubulure à sang.

La tension artérielle était prise au brassard.

Le pouls était chronométré.

	Hommes : 82 observations				Femmes : 38 observations			
	Moyenne	Médiane	Extrêmes		Moyenne	Médiane	Extrêmes	
			+	-			+	-
Poids (en kg)	69,05	70	115	46,5	60,82	60,50	88	39
Thiopental Dose initiale cg/kg	0,61	0,60	1,00	0,34	0,65	0,66	0,90	0,41
Thiopental Dose totale cg/kg	0,79	0,74	1,39	0,43	0,86	0,83	2,06	0,46
d. Tubocurarine Dose initiale mg/kg	0,36	0,34	0,57	0,18	0,39	0,40	0,55	0,22
d. Tubocurarine Dose totale mg/kg	0,59	0,60	1,20	0,18	0,61	0,56	1,60	0,22
Fentanyl Dose initiale mg/kg	0,0015	0,0015	0,0032	0,0006	0,0017	0,0016	0,0037	0,0007
Fentanyl Dose de réin- jection mg/kg	0,0014	0,0014	0,0028	0,0003	0,0016	0,0016	0,0032	0,0004
Fentanyl Dose totale mg/kg	0,0058	0,0055	0,025	0,0011	0,0059	0,0050	0,0217	0,0010
Fentanyl Temps entre der- nière injection et fin d'inter- vention en mn	64	60	180	20	79	80	180	10
Fentanyl Temps entre 1° & 2° injection en mn	33	30	90	10	41	40	90	10

3.- RESULTATS.

A.- Tolérance locale.

Le Fentanyl a toujours été administré par voie intra-veineuse,
 - soit rarement directement dans une veine,
 - soit le plus souvent dans la tubulure de la perfusion.

aucune réaction locale d'irritation veineuse n'a été observée.

Ceci représente un net avantage sur la Péthidine, dont on sait que l'injection entraîne souvent des rougeurs sur le trajet veineux, des thromboses.

B.- Puissance analgésique - durée d'action.

La puissance analgésique est considérable. Les doses équivalentes entre les divers analgésiques centraux nous ont paru être les suivantes :

- Morphine 10 mg.
- Péthidine 100 mg.
- Phénopéridine 1 mg.
- Fentanyl 0,1 mg.

Il est fréquent d'observer des réactions motrices des malades opérés sous anesthésie légère : mouvements des extrémités, mouvements oculaires, etc... Ces réactions sont supprimées en quelques minutes (1' à 2') par l'injection IV de Fentanyl.

L'analgésie débute en 1 à 2 minutes ; elle atteint son maximum en 5 minutes, dure en moyenne 30 minutes.

La traduction clinique de l'analgésie est apportée par les réactions du malade ; la traduction électroencéphalographique nous a été fournie par l'étude d'un cas : il s'agit d'une intervention sous circulation extra-corporelle, sous contrôle encéphalographique continu. Nous verrons dans un chapitre suivant les effets sur l'E.E.G.

Il ne semble pas que la répétition des injections prolonge leur durée d'action : au cours d'intervention de plusieurs heures, on est conduit à injecter le Fentanyl à des intervalles rapprochés variant entre 30 et 45 minutes, selon l'intensité des stimuli opératoires et les réactions du malade.

L'apparition d'une transpiration, d'un larmoiement, d'une tachycardie ou d'une hypertension artérielle (quand toute cause ventilatoire ou volumique est éliminée, témoigne de l'allègement de l'analgésie et implique une réinjection de Fentanyl.

Il est possible en administrant la dernière dose du produit 45 minutes avant la fin de l'intervention d'éviter les effets secondaires respiratoires.

C.- Effets sur la respiration.

Le Fentanyl produit une très forte dépression respiratoire. Ces effets sur la respiration sont comparables à ceux de la morphine et des analgésiques centraux morphiniques. L'ensemble des effets centraux et périphériques du Fentanyl aboutit de façon globale à une dépression respiratoire dont la traduction première et la plus importante porte sur le rythme respiratoire.

On observe un ralentissement du rythme pouvant aller jusqu'à l'apnée.

La seconde action porte sur le volume courant, qui est diminué, mais l'effet du Fentanyl est moins marqué sur le volume courant que sur le rythme.

Un autre effet respiratoire a été noté, c'est l'apparition de contractures musculaires rendant la ventilation difficile et cédant après administration de curare.

Cette hypertonie musculaire évoque le phénomène de Straub, retrouvé chez la souris après administration de Fentanyl, phénomène qui peut rendre difficile la ventilation artificielle. Ce fait a été considéré, à tort, comme traduisant un bronchospasme par les premiers auteurs ; en fait, il n'en est rien, car le curare, qui n'a aucun effet sur la musculature bronchique, le fait céder.

Les malades conscients à qui l'on injecte du Fentanyl peuvent respirer sur ordre. Mais il nous semble qu'il ne faut pas trop s'y fier, et utiliser le Fentanyl comme la Phénopéridine, sur malades non ventilés artificiellement.

Nous avons injecté volontairement du Fentanyl à un malade légèrement anesthésié, en ventilation spontanée : une dose de 0,2 mg. amène une dépression respiratoire considérable (4 à 5 mouvements par minute), qu'il fallait corriger par ventilation manuelle, puis par Nalorphine à la fin de cette brève intervention (biopsie ganglionnaire). Le Fentanyl est donc sans intérêt dans cette indication.

Par contre, la dépression respiratoire ne présente aucun danger si on assiste la ventilation du malade, ainsi que c'est la pratique courante en cours d'intervention. Cela implique à peu près obligatoirement une intubation et une curarisation.

Tous les malades (en dehors du cas cité plus haut) de notre série étaient curarisés, et ventilés, et la dépression respiratoire n'a jamais posé de problème. Bien plus, elle peut parfois être mise à profit pour réduire des doses de curare nécessaires, dans les interventions ne nécessitant pas de relâchement musculaire, et où le curare n'est utilisé que pour assurer l'immobilité du malade, et permettre une ventilation artificielle efficace. C'est le cas, par exemple, en neuro-chirurgie, où l'hyper-ventilation a pour but de réduire le volume cérébral pour faciliter l'abord de certaines régions : en ophtalmologie ; en orthopédie ; dans la chirurgie de surface, etc...

Nous avons utilisé le Fentanyl en chirurgie thoracique (décor-tication, lobectomie, pneumonectomie) ; et sur des sujets dont la condition respiratoire était précaire, sans incident. Sa courte durée d'action est un avantage certain dans ces cas et permet une récupération parfaite de l'autonomie respiratoire en fin d'opération.

Toutefois, l'importance de cette dépression respiratoire est telle qu'il nous paraît indispensable de n'utiliser le Fentanyl que si l'on dispose d'une prothèse respiratoire efficace. En fait, c'est le cas uniquement en salle d'opération. Il faut donc en déconseiller formellement l'emploi dans les indications classiques de la morphine, comme antalgique, sur des malades dont la respiration ne peut pas être surveillée, et contrôlée.

Conclusion. Dépression respiratoire considérable, avec parfois contracture musculaire ; cette dépression est sans danger en cours d'opération, sur un malade ventilé, et peut même être bénéfique. Elle contre-indique le Fentanyl en dehors du contexte chirurgical.

D.- Effets cardio-vasculaires.

Ils sont très discrets : tout au plus observe-t-on parfois une bradycardie modérée, cédant à l'injection d'atropine. En fait, la tension artérielle de nos malades a manifesté une remarquable stabilité, même au cours d'opérations de durée considérable (10 heures et même plus). Les variations observées ne semblent pas devoir être mises sur le compte du Fentanyl, mais plutôt, soit de la spoliation sanguine, soit des gestes chirurgicaux (traction sur les mésos par exemple). Une tachycardie non expliquée par une hémorragie traduit une analgésie insuffisante et constitue une indication à une nouvelle injection de Fentanyl.

Même chez des sujets hypertendus, en condition cardio-vasculaire précaire (nous l'avons utilisé en chirurgie cardiaque dans 3 cas ; pour greffes aorto-fémorales dans 3 cas également), le Fentanyl n'entraîne pas de variations notables du pouls ou de la tension artérielle. Dans plusieurs cas (chirurgie cardiaque, par exemple), on a procédé à un enregistrement continu de l'électrocardiogramme et de la tension artérielle par cathétérisme artériel : en aucun cas l'injection de Fentanyl n'a entraîné de modification.

Il est possible que l'injection de doses massives provoque une certaine hypotension, due à une vasodilatation périphérique - surtout si le malade est en position orthostatique (neurochirurgie). Ce fait n'est pas le propre du Fentanyl : il s'observe avec la morphine, et encore plus avec la péthidine.

E.- Effets sur la fonction rénale.

Nous avons utilisé le Fentanyl chez des malades sans aucune fonction rénale ; deux cas de greffe de rein ; un cas de thrombose des deux artères rénales ; une nephrectomie polaire supérieure sur rein unique, sans observer d'effet prolongé.

L'insuffisance rénale ne constitue certainement pas une contre-indication à l'emploi du Fentanyl.

Conclusions : Les effets du Fentanyl sur la fonction rénale sont négligeables ; l'insuffisance rénale n'entraîne pas d'effet prolongé.

F.- Effets sur l'électroencéphalogramme.

Ils ne sont pas différents de ceux des autres morphinomimétiques. Mais du fait de sa puissance, ces effets se manifestent pour des doses faibles.

En effet, en cours d'intervention, sous anesthésie légère sous protoxyde d'azote, on observe un tracé composé d'ondes rapides, bien mises en évidence dans le tracé électroencéphalographique retracé ci-après :

Tracé électroencéphalographique.

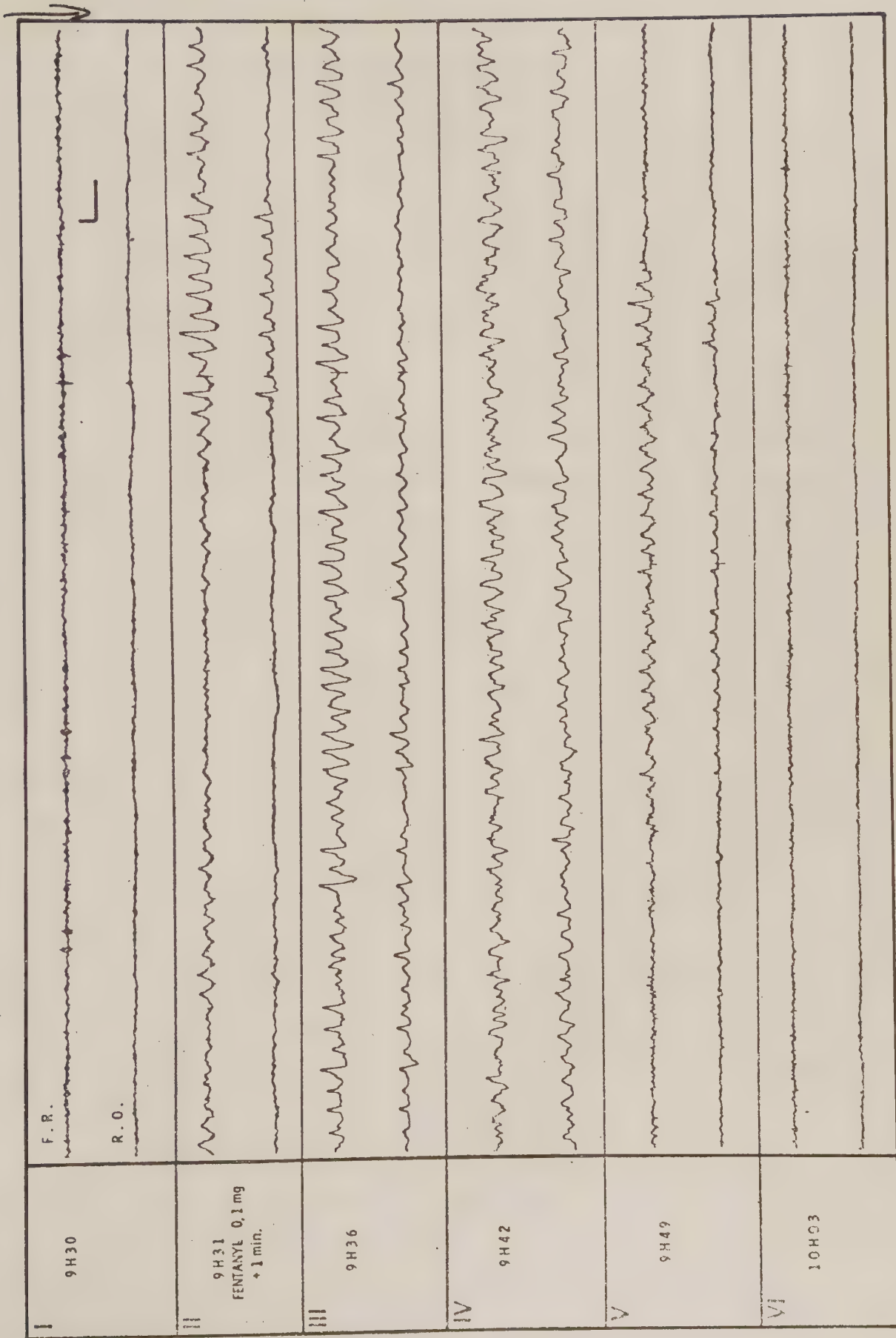
Homme de 45 ans opéré pour la pose d'une valve de Starr aortique

Effet de l'injection de 0,1 mg. de Fentanyl sur l'électroencéphalogramme.

En 1, on reconnaît les rythmes rapides caractéristiques de l'anesthésie du protoxyde d'azote.

En 2, injection de 0,1 mg. de Fentanyl. On voit apparaître, de façon d'abord discontinue, puis permanente, des ondes lentes qui disparaissent en 20 minutes (3 - 4 - 5).

En 6, le tracé est redevenu semblable à ce qu'il était avant l'injection.



La morphine, la péthidine, la phénopéridine, aux doses usuelles, ne modifient pas ce tracé. Par contre, le Fentanyl provoque l'apparition d'ondes lentes, d'abord intermittentes, puis continues, et enfin à nouveau intermittentes avant le retour au tracé de base.

Cela n'a aucune importance, en dehors des cas où l'on procède à un enregistrement de l'électroencéphalogramme en per-opératoire, dans un but diagnostique : localisation d'une zone épileptogène ; détermination de la région rolandique ; chirurgie carotidienne ; chirurgie cardiaque, pour détecter des signes de souffrances cérébrale (mauvaise perfusion ; embolie gazeuse, calcique, crurique). Dans ces cas, il est indispensable d'obtenir un tracé électroencéphalographique stable, aussi proche de l'état de veille que possible, afin qu'on puisse détecter le phénomène recherché. Les anesthésiques généraux modifient profondément le tracé électrique, mais des associations convenables permettent de le rendre facilement interprétable. La morphine, la péthidine, la phénopéridine ne "brisent" pas au travers des rythmes rapides, provoqués par le protoxyde d'azote, aux doses usuelles (elles le font si on les augmente) ; mais le Fentanyl modifie le tracé et le rend difficilement interprétable. Il est donc préférable de ne pas l'utiliser dans ces cas.

Conclusions. Le Fentanyl a la même action que les autres morphinomimétiques sur l'électroencéphalogramme, mais cette action se manifeste pour des doses faibles. Cela limite ses indications dans les cas où l'interprétativité de l'électroencéphalogramme guide le geste chirurgical.

4.- CONCLUSIONS.

A.- Commentaires sur l'emploi du Fentanyl en anesthésie.

Nous avons utilisé le Fentanyl dans une gamme d'interventions aussi variée que possible, afin de dégager les avantages qu'il représente, en comparaison avec les autres analgésiques centraux.

Deux caractéristiques s'imposent d'emblée :

- son extrême puissance analgésique,
- sa courte durée d'action.

Ces propriétés en font un agent idéal en cours d'opération, pour compléter l'effet hypnotique des barbituriques intra-veineux et du

protoxyde d'azote, et conduire des interventions sous anesthésie légère, peu toxique, avec un réveil rapide, sans dépression respiratoire résiduelle.

Plusieurs de nos observations sont intéressantes, du fait, soit du terrain, soit de leur durée :

- Terrain : nous avons administré le Fentanyl à des malades atteints d'insuffisance respiratoire sévère, à l'occasion, soit de chirurgie thoracique, soit d'opérations diverses ; de cardiopathies, d'hypertension, d'artériosclérose ; d'insuffisance rénale, sans noter de phénomènes fâcheux.

- Durée : 6 de nos observations portent sur des interventions de durée exceptionnelle : 9 à 10 heures ; il s'agit : dans 4 cas, de cystectomie totale avec enterocystoplastie ; dans un cas d'ostéotomie de la face : dans un autre, de plastie oesophagienne.

Dans aucun cas, l'administration de Fentanyl n'a provoqué d'incident ou d'accident.

Dans 5 cas seulement, sur 120, le recours à la Nalorphine a été jugé nécessaire pour combattre une dépression respiratoire résiduelle.

B.- Avantages et indications.

Il n'est pas douteux que le Fentanyl a une place majeure dans l'anesthésie, conduite comme il est classique de la faire, en associant une hypnotique, un myorésolutif, un analgésique.

Dans la mesure où la dépression respiratoire qu'il provoque peut être contrôlée (et elle l'est toujours en cours d'opération), cet agent apparaît supérieur aux autres morphinomimétiques. Sa courte durée d'action rend son emploi très facile, en permettant de régler les injections en fonction de la durée de l'intervention. Son absence d'effet local présente un avantage indiscutable lorsqu'on le compare à la péthidine. La dépression respiratoire est inversée par la Nalorphine.

Il peut être utilisé dans une gamme très large d'opérations :

- abdominales, en association avec un myorésolutif,
- thoraciques, même sur des insuffisants respiratoires, dans la mesure où l'assistance respiratoire per et post opératoire est assurée,

- neurochirurgie, pour faciliter le contrôle de la ventilation, et réduire les doses de myorésolutifs et de barbituriques, en assurant un réveil rapide,
- ophtalmologie, orthopédie, chirurgie de surface, dans les mêmes conditions.

Une indication particulière s'est révélée intéressante. Il s'agit des coelioscopies. Dans cette opération, après création d'un pneumopéritoine le chirurgien procède à l'introduction, dans la cavité péritonéale, d'un trocard de grand diamètre. Il convient que la malade ne soit pas curarisée et que les muscles abdominaux gardent un certain tonus, afin que l'opérateur soit renseigné, par la sensation qu'il éprouve en les traversant, de la pénétration d'un trocard dans le péritoine. Cette conservation du tonus musculaire évite, par ailleurs, des lésions des viscères abdominaux lors de la pénétration du trocard. Le Fentanyl s'est révélé précieux dans ces cas : il permet une anesthésie légère, sans secousse de toux, sans poussée abdominale, tous en assurant un tonus musculaire convenable.

C.- Inconvénients et contre-indications.

Du fait de la dépression respiratoire qu'il provoque, le Fentanyl ne paraît avoir aucune place en dehors de la salle d'opération : ni dans la prémédication des malades ; ni dans les suites opératoires (en dehors du cas des malades ventilés) ; ni comme analgésique, à la place de la morphine ou de produits similaires. Sa courte durée d'action, avantageuse en période opératoire, devient un inconvénient lorsqu'il s'agit d'assurer une analgésie prolongée.

La contraction musculaire qu'il provoque peut gêner la ventilation des malades, si on ne procède pas à une curarisation. Son emploi ne se conçoit donc qu'avec une assistance respiratoire efficace, au masque et par intubation.

Les modifications électroencéphalographiques qu'il provoque doivent le faire rejeter lorsque cet examen s'impose (neurochirurgie, chirurgie cardiaque).

Par ailleurs, ses contre-indications sont celles de tous les morphinomimétiques. Bien que nous n'ayons pas eu l'occasion de l'étudier, il est probable que son association avec les inhibiteurs de la mono-amino-

Il ne semble pas que, dans les limites que nous avons fixées de ses indications, son effet toxicomanogène soit à retenir : sous anesthésie l'addiction est sans doute absente. Sa brève durée d'action rend son emploi difficile pour un toxicomane, en l'obligeant à multiplier les injections.

- C O N C L U S I O N - ---

L'ensemble des propriétés du Fentanyl permet d'affirmer que ce produit est nettement supérieur aux autres morphinomimétiques utilisés en clinique actuellement et que son choix dans une technique d'anesthésie qui met l'accent sur l'analgésie est parfaitement justifié.

Les éléments positifs concernant le produit sont :

- une puissance analgésique 100 fois supérieure à celle de la morphine,
- un index thérapeutique plus intéressant que celui des autres produits de la même famille,
- une durée d'action très courte,
- une extrême rapidité d'action,
- une grande puissance antitussive, qualité importante pour assurer la tolérance du tube endotrachéal,
- une action psychologique faible,
- il permet d'atteindre une profondeur analgésique supérieure à celle réalisée par les autres morphiniques,
- il ne produit pas d'irritation veineuse,
- ses effets sont réversibles par administration de Nalorphine.

Les éléments positifs concernant le malade sont :

- la sécurité, car il n'existe pas de contre-indications essentielles, les doses doivent être simplement réduites pour les hypervagotoniques, les scléreux, les hypertendus, les grands insuffisants rénaux et hépatiques,
- au contraire, le Fentanyl associé aux neuroleptiques est indiqué chez les malades âgés, cachectiques, en mauvais état général, ainsi que pour les interventions longues et agressives.
- la stabilité cardio-vasculaire a été notée par tous les auteurs,
- la respiration contrôlée mécanique est facilitée par une bonne adaptation du malade à la machine,

- le retour à la conscience est rapide avec une bonne analgésie post-opératoire.

Les éléments négatifs concernant l'emploi du Fentanyl sont :

- une difficulté de ventilation assistée pouvant survenir par rigidité thoracique,
- une dépression respiratoire prolongée en cas de surdosage,
- des nausées en post-opératoire quand il n'est pas associé aux neuroleptiques.

L'apport du Fentanyl à l'anesthésie doit être considéré comme un progrès réel et nous pouvons nous réjouir de la facilité qui nous est donnée d'assurer électivement et de façon importante l'analgésie, cet élément majeur de l'acte anesthésique. La place très importante que les analgésiques centraux tendent à occuper nous est clairement montrée par l'analyse chronologique des différentes techniques décrites depuis que Neff en 1947 proposait l'anesthésie générale équilibrée :

- 1951, relaxation anaesthesia, Gray et Geddes
- 1952, neuroplégie, Labcrit et Huguenard
- 1958, narco-ataralgésie, du Cailar et Campan
- 1959, analgésie associée à une anesthésie locale, Sabathie
- 1959, neuroleptanalgésie, de Castro et Mundeleer
- 1965, synaptanalgésie, de Castro
- 1965, anesthésie dissociative, Wilson et Corsen
- 1968, anesthésie analgésique séquentielle, de Castro

Il apparait donc nettement que chaque grande étape de l'évolution technique de l'anesthésie générale est essentiellement conditionnée par l'apparition d'un analgésique central, plus puissant, d'action plus rapide et plus courte, et dont les effets secondaires cardio-vasculaires notamment, sont plus faibles que ceux des produits précédemment utilisés.

Il semble donc désormais qu'il faille rechercher des analgésiques plus puissants que le Fentanyl et qui, comme l'etorphine par exemple, possèdent un profit pharmacologique qui corresponde davantage encore à l'image théorique du morphinomimétique idéal utilisable pendant l'anesthésie.

- B I B L I O G R A P H I E -

APPIANI, L & BERTI, F. (1964)

Sur l'action bronchoconstrictive présumée du citrate de
Fentanyl (R. 4263) : expérimentation pharmacologique
Anaesthesia e Rianimazione 5, 309,

BENZER H., MUHAR F. et PALL H. (1968)

Examen de l'action bronchoconstrictive du Fentanyl à l'aide
d'un plethysmographe,
Der Anaesthesist 17, (10) 321 - 324.

BROWN A.S. (1962)

Der Anaesthesist 11 (1) 22 - 25

CANEILLAS J., LEBARS H., ROQUEBERT J. et SABATHIE M. (1963)

Bull. Soc. Pharm. Bordeaux 102, 105 - 110.

DE CASTRO J. et VIARS P. (1969)

Emploi des analgésiques centraux utilisés isolément à fortes
doses en période pré-opératoire.

in Anesthésie - Analgésie - Réanimation 26 (2) 145 - 162.

DELIGNE P., CAHN J., CONSTANTIN B., DE CASTRO J., ROQUEBERT J., SABATHIE
M., VIARS P. et VIGNON H. (1969)

Effets secondaires des Analgésiques centraux,
in Annales de l'Anesthésiologie Française X (4) 625 - 648.

DOWNES J.J., KEMP R.A. et LAMBERTSEN C.J. (1967)

Magnitude and duration of respiratory depression due to
Fentanyl and Meperidine in man,

in The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics
158 (3) 416 - 420

DU CAILLAR J. et JACQUENOUD P. (1963)

Aggressologie 4 (5) 533 - 539.

DUMARTIN A. (1968)

A propos des effets secondaires en Neuroleptanalgie,
Etude Pharmacodynamique,
in Aggressologie IX (2) 81.

FINCH J.S. et DEKORNFELD T.J. (1967)

Clinical investigation of the analgesic potency and respiratory
depressant activity of Fentanyl, a new narcotic analgesic,
in The Journal of Clinical Pharmacology 7 46.

FOLDES F.F. et TORDA T.A.G. (1965)

Comparative studies With narcotics and narcotic antagonists in
man,
in Acta Anaesthesia Scandinavia 9 121.

FOLDES F.F., SCHAPIRA M., TORDA T.A.G., DUNCALF D. et SHIFFMAN H.P. (1965)

Studies on the specificity of narcotic antagonists,
in Anesthesiology 26 320.

FREEMAN J. et INGVAR D.H. (1967)

Effets of Fentanyl on cerebral cortical blood flow and E.E.G.
in the cat,
in Acta Anaesthesia Scandinavia 11 381 - 391.

FREY R., KREUSCHER H. et MADJIDI (1963)

Der Anesthesist 12 2.

GARDOCKI J.F. et YELNOSKY J. (1964)

Etude de quelques unes des actions pharmacologiques du citrate
de Fentanyl,
in Toxicology and Applied Pharmacology 6 48.

GEMPERLE M. et MORET P. (1968)

Influence du Fentanyl sur le système cardio-vasculaire,
in Annales de l'Anesthesiologie Française IX (2) 333 - 338.

GORGERINO F. et STMONETTI A. (1968)

Neuroleptanalgie type II dans l'extraction de la cataracte,
in Annales d'Occulistiques 201 9.

INTURRISI C.E. et FUJIMOTO J.M. (1968)

Action antidiurétique des analgésiques narcotiques chez la souris,

in Toxicology and Applied Pharmacology 13 251 - 257.

JANSSEN P.A. (1962)

Research Laboratory JANSSEN P.A.,

22 Janvier - pp. 1 - 9 .

JANSSEN P.A.J., NIEMEGLERS C.E.J. et DONY J.G.H. (1963)

Effet inhibiteur du Fentanyl et d'autres analgésiques morphiniques sur le réflexe de retrait de la queue induit par l'eau chaude (chez les rats),

in Arzneimittel - Forschung 13 502.

KAPFERER M. (1962)

Der Anaesthesist II (1) 25 - 28.

LASSNER J., BROWN A.S., FOLDES F.F., KREUSCHER H., NILSSON E., RITSEMA VAN ECK C.R. et VOURE'H G. (1967)

Neuroleptanalgesia. Discussion at the second European Congress of Anaesthesiology. Copenhagen, August 8 - 13 (1966),

Cahiers d'Anesthésiologie 15 (8) 879 - 1022.

LOWENSTEIN E., LAVER M.B. (1968)

Cardiovascular Response to large doses of intra-venous Morphine in man,

in the New England Journal of Medicine 281 (25) 1389.

Mc. INTYRE J.W.R., MILLER J.D.M. et CORKERY P. (1967)

The use of Fentanyl in the operative and post-operative period with reference to methoxyflurane,

in Canadian, Anaesth. Soc. 14 (5) 470 - 482.

NILSSON E. (1962)

Der Anaesthesist II (1) 17 - 20.

NICHOLSON J.C., VETTEN K.B., WANNENBURG P.J.D. (1967)

The poten analgesics in anaesthesia,
Medical Proceedings 13 - 618 - 623.

OSKAM A.C.W. (1965)

La Neuroleptanalgésie chez les chiens par administration
d'Halcanisone (Fluanisone) et de Fentanyl,
in Tijdschrift Diergeneesk 90 940.

ROLFONI G., PIETROPAOLO F. et PAVONE G. (1964)

Le Fentanyl pour l'analgésie en obstétrique,
in Rivista di Obstetrica e Ginecologia Pratica 46 II.

ROQUEBERT J., CANELLAS J., DUMARTIN A., et QUINTARD B. (1966)

Inhibition par quelques analgésiques narcotiques des récepteurs
adrénergiques bêta dans les bronches chez le cobaye,
Compte-rendu de séance de la Société de Biologie et de ses
filiales 160 1560.

ROQUEBERT J., COURTOIS P., DUMARTIN A., CANELLAS J. et SABATHIE M. (1968)

De l'influence des neuroleptiques sur les effets secondaires
des analgésiques - Etude expérimentale,
in Ann. de l'anesthésiologie Française IX 2.

SABATHIE M. (1962)

Der Anaesthesist II (1) 20 - 22

SABATHIE M. (1964)

Les analogues récents de la morphine,
in les Cahiers d'anesthesiologie 92 (2) 159 - 196.

ULERI G. et RUGGERINI R. (1968)

Altérations de la motilité intestinale causées par l'anes-
thésie,
in Annales de l'anesthésiologie Française IX (1) 135 - 139.

VAN WIJNGAARDEN I. et SOUDIYN W. (1968)

Métabolisme et excrétion du Fentanyl (R.4263) chez le rat Wistar,
in Life Sciences 7 1239 - 1244.

VOURC'H G. et VIARS P. (1969)

Règles générales de prescription des analgésiques centraux en milieu chirurgical,

in Anesthésie - Analgésie - Réanimation 26 (2) 179 - 230.

VOURC'H G., BOISSIER J.R., KREUSCHER, SABATHIE M., SIMON P., VIARS P. et WINKLER C. (1967)

Colloque sur la Neuroleptanalgésie,

in les cahiers d'anesthésiologie 15 (8) 929 - 977.

WINCKLER C. et CONSEILLER C. (1967)

Les Techniques analgésiques nouvelles,

in Revue du Praticien 17 3761 - 3768.

ZATTONI J. et GIUNTA F. (1965)

Action du Fentanyl sur l'activité électroencéphalographique spontanée, sur la réactivité à la douleur du comportement et de l'E.E.G., sur les potentiels corticaux primaires créés au moyen d'une stimulation électrique périphérique du Trijumeau chez le lapin,

in Minerva Anesthesiologica 31 347.

ZEGVELD C. (1966)

La Neuroleptanalgésie dans les opérations de courte durée,

in Deutsche Zahnärztliche Zeitschrift 21 1218.

Vu, le Président de Thèse :

Pr. G. VOURC'H

Vu, le Doyen Honoraire

Administrateur provisoire

de la Faculté de Médecine :

Pr. G. BROUET

Vu et permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de PARIS :

Robert MALLET

